Dr Pierre GASTINEL

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1923

ADDENDUM

1929

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
[illegible]



A Monsieur le Professeur Roger
Doyen de la Faculté de Médecine
Hommage de profond respect.

[illegible]

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1923

ADDENDUM

1929

Dr Pierre GASTINEL

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1923

ADDENDUM

1929



MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120 BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VIe)

ADDENDUM

1929

TITRES

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Docteur en médecine, 1913.
Lauréat de la Faculté.
Chef de laboratoire aux armées.
Chef de laboratoire à la Faculté.
Chef de clinique des Maladies infectieuses à la Faculté.
Médecin-Inspecteur des Epidémies à la Préfecture de Police.

Membre de la Société française de Dermatologie et Syphiligraphie.
Membre adjoint de la Societé de la tuberculose.
Rapporteur au XIXe Congrès français de Médecine, Paris, 1927.
Secrétaire général adjoint du Congrès 1927.
Admissible au concours d'agrégation, Paris, 1923 (1er *ex-æquo*).
Agrégeable section bactériologique, Paris, 1926.

ENSEIGNEMENT

Leçons aux élèves stagiaires de la Clinique des Maladies infectieuses de 1920 à 1929.
Leçons au cours complémentaire de Bactériologie de la Faculté (*prof. Bezançon* et *prof. Lemierre*), chaque année depuis 1920.
Leçons aux éleves du Cours supérieur d'hygiène à l'hôpital Claude-Bernard, 1922-1929.
Inscrit sur la liste d'aptitude aux fonctions d'agrégé (Section bactériologique), Paris, 1926.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES DE BACTÉRIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES DE BACTÉRIOLOGIE ET DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDES SUR LE VIRUS HERPÉTIQUE

Liste d'ensemble des publications (avec MM. Teissier et Reilly).

Présence d'un virus kératogène dans les herpès symptomatiques. L'unité des herpès (*C. R. Société biol.*, 14 janvier 1922, t. LXXXI, p. 73).

La transmission du virus herpétique au rat blanc (*C. R. Société biol.*, 14 janvier 1922, t. LXXXVI, p. 75).

Inoculabilité de l'herpès, présence du virus kératogène dans les lésions (*C. R. Société biol.*, 22 janvier 1922, t. LXXXVII, p. 648 ; *Gazette des Hôp.*, nº 60, p. 1922).

L'inoculabilité de l'herpès chez les encéphalitiques (*C. R. Société biol.*, 3 février 1923, t. LXXXVIII, p. 55).

Conditions de réceptivité dans l'inoculation expérimentale du virus herpétique (*II*[e] *Congrès de dermat. et de syph.*. Strasbourg, 1923).

Des effets observés à la suite de l'inoculation du virus herpétique dans la glande surrénale, sensibilité de cette glande vis-à-vis du virus et son immunité (*C. R. Société biol.*, 10 novembre 1923, t. LXXXIX, p. 231).

Sur l'infection herpétique expérimentale du lapin. Étude comparative des diverses voies d'inoculation (*C. R. Société biol.*, 21 juin 1924, t. XCI, p. 17).

Sur l'herpès du singe (*C. R. Société biol.*, 4 avril 1925, t. XCII, p. 1015).

Le virus herpétique dans l'organisme humain (*C. R. Société biol.*, 13 février 1926, t. XCIV, p. 377).

L'herpès expérimental humain: 1° Inoculabilité du virus herpétique ; 2° Le virus herpétique dans l'organisme humain ; 3° Considérations pathogéniques. Trois mémoires (*Journal de physiol. et de pathol. générale*, juin 1926).

Quelques données sur l'herpès expérimental humain (*III*[e] *Congrès de dermat. et syph.*, Bruxelles, 1926).

L'association chez l'homme du virus herpétique et vaccinal (*III*[e] *Congrès de dermat. et syph.*, Bruxelles, 1926).

A propos de l'immunité herpétique et du pouvoir neutralisant des tissus « in vitro » (*C. R. Société biol.*, 12 mai 1928, t. XCVIII, p. 139).

Apparition de troubles trophiques au cours des paralysies herpétiques expérimentales (*C. R. Société biol.*, t. C, 26 janvier 1929, p. 254).

A propos des herpès récidivants, les reviviscences expérimentales du virus herpétique (*Bulletin médical*, n° 32, 1928).

Dans notre exposé de titres de 1923 nous avons rapporté les premiers résultats de nos recherches démontrant la possibilité d'inoculer l'herpès à l'homme (1922). Nous n'avons cessé depuis lors de les poursuivre et elles ont fait l'objet de toute une série de publications.

Certaines considérations nous ont guidés à cet égard : l'étude du virus herpétique, telle qu'elle résulte de l'expérimentation animale, ne va pas sans créer une réelle surprise dans la pensée des médecins. La formule, quelque peu univoque, en effet, de l'herpès expérimental, contraste avec la complexité du problème posé par l'herpès humain. L'expérimentation apparaît comme forcément restreinte ; elle est débordée par les enseignements de la clinique.

Il nous a semblé nécessaire, dès lors, d'envisager l'étude du virus herpétique sur un terrain nouveau et de la placer dans le cadre de la pathologie humaine en réalisant l'expérimentation chez l'homme.

∴

Nous rapporterons successivement nos recherches :

1° Sur l'herpès expérimental animal ;

2° Sur l'herpès expérimental humain.

A. — HERPÈS EXPÉRIMENTAL ANIMAL

Nos recherches ont porté sur des points expérimentaux encore non étudiés, tant sur l'herpès du lapin que sur l'herpès d'autres animaux.

I. — **Virus herpétique inoculé au lapin.**

Le lapin est l'animal de choix pour l'étude du virus herpétique. Il est très généralement inoculé par voie cornéenne ou intra-cérébrale. Il peut également être infecté par voie cutanée. Mais il nous a paru intéressant d'envisager du point de vue doctrinal la possibilité de différentes autres voies d'inoculation expérimentale, de préciser la fréquence avec laquelle on peut infecter l'animal, le temps nécessaire à la détermination des accidents nerveux, de rechercher enfin si le virus végète dans l'organe inoculé et y engendre des lésions histologiques.

1° Inoculation du virus herpétique dans la glande surrénale. — Nous avons été amenés à étudier tout d'abord des affinités du virus herpétique pour le tissu surrénal sachant par les travaux de M. Levaditi que la neurovaccine, injectée dans la circulation générale du lapin, se localise dans les capsules surrénales et s'y multiplie en provoquant des lésions.

Qu'advient-il lorsque le virus herpétique est déposé directement dans la capsule surrénale du lapin ?

Nos expériences ont porté sur 10 animaux. Le virus

employé était un virus cérébral ayant subi depuis de longs mois de nombreux passages sur le lapin. Tous nos animaux inoculés ont présenté une symptomatologie comparable : ils ont succombé du 6e au 8e jour, assez brusquement, et sans offrir les signes habituels de l'encéphalite herpétique.

Dans 3 cas les lapins ont eu des urines sanglantes dans les heures qui ont précédé la mort.

Le virus herpétique a été constamment retrouvé dans la moelle et le cerveau. De même, il a toujours été mis en évidence dans la capsule surrénale par inoculation de celle-ci à la cornée du lapin ou nouveau passage dans la glande surrénale, lequel reproduit un tableau clinique identique.

Macroscopiquement, la glande surrénale inoculée ne présente pas d'altérations appréciables, mais histologiquement les lésions sont constantes et dans tous les cas comparables entre elles, au degré d'intensité près : elles se traduisent par l'existence de foyers inflammatoires, nodulaires, diffus ou circonscrits, mais strictement limités à la région corticale. Ces foyers sont essentiellement constitués par une nécrose des cellules spongiocytaires avec présence à la périphérie de quelques éléments mononucléés dont les noyaux sont en karyorrexie. Parfois, les lésions englobent la presque totalité des spongiocytes. La zone glomérulaire demeure intacte. Quant à la zone médullaire, et contrairement à ce que l'on aurait pu supposer à cause de ses connexions nerveuses, elle est particulièrement indemne, tout au plus avons-nous noté, dans deux cas,

et en bordure de la substance corticale, l'existence de lésions très limitées qui pourraient n'être que la propagation de l'inflammation corticale.

Le rein, du côté correspondant à la capsule inoculée, n'a présenté de lésions que dans les 3 cas où l'animal a eu une hématurie. La coupe montrait alors une congestion diffuse. Notons pourtant que l'inoculation sur la cornée d'un fragment de rein ou du culot de centrifugation des urines n'a jamais provoqué de kératite. Enfin, dans deux cas correspondant aux lésions surrénales les plus importantes que nous avons observées, il existait au niveau de la tunique interne de l'estomac et du duodénum, de larges suffusions hémorragiques avec, par places, chute de la muqueuse réalisant ainsi des érosions pouvant atteindre 5 mm. de diamètre. La recherche du virus est demeurée également négative en partant d'un prélèvement effectué au niveau de ces érosions. Ces lésions gastriques méritent d'être rapprochées de celles notées par Franck C. Mann au cours de la surrénalectomie expérimentale bi- ou unilatérale chez le lapin.

Les animaux immunisés vis-à-vis du virus herpétique à la suite de kératite et éprouvés par une injection intra-cérébrale de virus résistent également à l'injection dans la glande surrénale. Bien plus, l'extirpation de cette glande dans les délais voulus (8e jour) montre: 1° la disparition totale du virus ; 2° l'absence totale de toute altération histologique.

Le fait le plus intéressant est l'aptitude du virus à se multiplier dans les cellules de la couche spongiocy-

taire, y déterminant des lésions de type nécrotique. Nous ne saurions, bien entendu, déterminer s'il suffit, pour expliquer cette affinité, d'invoquer seulement la constitution physico-chimique de la cellule, notamment sa teneur en lipoïdes.

Enfin, il apparaît que l'état réfractaire acquis du névraxe s'accompagne aussi de l'état réfractaire des cellules sensibles de la capsule surrénale.

2° Étude comparative des diverses voies d'inoculation du virus herpétique. — Les résultats obtenus sont très différents selon les voies d'inoculation utilisées. Toutes nos recherches ont été faites avec un virus herpétique entretenu depuis deux ans au laboratoire.

I. *Inoculation dans les parenchymes.* — L'inoculation du virus herpétique dans les parenchymes permet l'infection de l'animal, mais avec un pourcentage variable selon les organes infectés. L'apport du virus par *voie trachéale* détermine la mort de l'animal avec symptômes d'encéphalite presque constamment (8 fois sur 9). On sait que Levaditi et ses collaborateurs ont pu infecter l'animal en injectant par cette voie le virus encéphalitique. A la suite de cette inoculation, on retrouve constamment des lésions pulmonaires pouvant, selon la rapidité de l'évolution, aller de la simple congestion jusqu'à l'hépatisation. Mais le virus herpétique ne peut être mis en évidence au niveau de ces lésions ; par contre, l'ensemencement des parties lésées et surtout hépatisées du poumon permet d'isoler des bactéries de types variés (pneumocoques, streptocoques, staphylo-

coques, *Pasteurella*), comme si le virus herpétique favorisait l'action des germes hôtes normaux des cavités aériennes.

Dans divers autres parenchymes, *foie*, *pancréas*, *ovaires*, *corps thyroïde*, l'injection du virus infecte constamment l'animal, sa mort survenant dans un délai variable de 8 à 20 jours. Le virus, toujours présent dans le cerveau, n'a pas été retrouvé dans l'organe inoculé où ne s'observe aucune lésion histologique. Les animaux infectés meurent généralement d'encéphalite, sauf en ce qui concerne l'inoculation ovarienne; dans ce cas, le lapin présente, en premier lieu, des accidents paraplégiques sous la dépendance d'une myélite retrouvée à l'autopsie, puis, à quelques jours de distance, il est atteint d'encéphalite. Les modes de cheminement du virus diffèrent donc selon les connexions nerveuses de l'organe inoculé avec l'axe médullaire.

L'inoculation dans les glandes salivaires (*parotide*, *sous-maxillaires*), confère à l'animal dans les deux tiers des cas une encéphalite rapidement mortelle. Le virus ne peut être retrouvé et la glande n'offre aucune lésion. Par contre, la salive présente un virus kératogène qui était absent avant l'inoculation.

L'inoculation du virus herpétique dans le *rein* détermine dans la moitié des cas l'infection de l'animal qui présente alors des accidents paraplégiques avec rétention d'urine, l'encéphalite survenant peu de temps après. Le virus ne peut être retrouvé ni dans le rein, ni dans les urines ; le rein lui-même n'offre aucune lésion. Ici encore, en ce qui concerne le cheminement

du virus, les inoculations se comportent différemment dans le rein et dans la glande surrénale ; dans ce dernier cas, l'insertion virulente est constamment suivie d'encéphalite.

L'introduction du virus dans la *cavité intestinale* échoue constamment, quelle que soit la technique employée : injection intra-rectale, intra-gastrique à l'aide de la sonde œsophagienne ou dans une anse intestinale après laparotomie.

II. *Inoculation du virus herpétique dans les organes hémopoiétiques et dans les vaisseaux.* — L'inoculation dans la *rate* infecte le lapin dans les deux tiers des cas et détermine une encéphalite tardive (15 à 18 jours). Une seule fois, le virus a été retrouvé dans la rate qui, cependant, n'offrait pas de lésions anatomiques appréciables.

Le dépôt du virus dans la *moelle osseuse* est suivi d'encéphalite dans un délai de 9 à 13 jours. La végétabilité du virus n'a pu être mise en évidence dans la région inoculée.

L'introduction du virus herpétique dans les *vaisseaux artériels* (carotide) n'a été suivie d'aucun effet. L'inoculation dans les veines a déterminé, dans la moitié des cas, une encéphalite survenant assez tardivement du 13e au 30e jour. Chez les animaux ayant résisté à une première inoculation intra-veineuse, les injections ultérieures de virus par la même voie demeurent également négatives. La possibilité d'infecter un animal par voie veineuse est beaucoup plus marquée lorsque préalablement on lui fait subir un traumatisme. Ainsi, l'inoculation intra-

veineuse, après splénectomie, a constamment déterminé une encéphalite, après ovariotomie unilatérale, une myélite suivie d'encéphalite. La détermination initiale d'une myélite semble prouver que le traumatisme agit par lésions nerveuses provoquées au cours de l'intervention et ayant fixé à leur niveau le virus.

III. *Inoculation par voie sous-cutanée.* — L'innocuité de la voie sous-cutanée affirmée par différents auteurs n'est cependant pas absolue. Dans un cas il a été possible d'infecter l'animal à l'aide d'une dose massive.

En résumé, abstraction faite de la peau, de la cornée, du système nerveux et du testicule, le virus herpétique n'est susceptible de végéter que dans la capsule surrénale en y provoquant des lésions. Cet organe s'oppose donc par sa sensibilité vis-à-vis de ce virus, à tous les autres viscères qui ne constituent, pour lui, qu'une porte d'entrée d'où il chemine plus ou moins vite, et selon des voies différentes, vers le névraxe.

3° Survie du virus herpétique dans les ganglions rachidiens et ses reviviscences expérimentales. — Les recherches que nous avons poursuivies ont mis en évidence, que chez les animaux, cobayes ou lapins, atteints de monoplégie à la suite d'inoculation du virus herpétique sur le tégument ou dans le nerf sciatique, on peut noter la survenue rapide de troubles trophiques accusés.

L'examen histologique décèle des lésions étendues jusqu'à la moelle dorso-lombaire et aux ganglions rachidiens correspondants. D'autre part, le segment mé-

dullo-ganglionnaire s'est montré virulent lors de l'inoculation d'épreuve, à l'exclusion des régions sus- et sous-jacentes. Ainsi il constitue un gîte où le virus demeure à l'état latent, mais susceptible de récupérer son activité.

Il nous a été possible, en effet, dans des observations d'ailleurs exceptionnelles, de déterminer une reviviscence du virus herpétique chez des lapins guéris d'une manifestation névraxique depuis plusieurs semaines. Dans un cas nous l'avons obtenue par soustraction du liquide rachidien et dans un autre par une inoculation microbienne consécutive.

On saisit là une analogie frappante avec l'évolution de l'herpès récidivant chez l'homme où le virus, dans l'intervalle des poussées, paraît se cantonner dans le ganglion rachidien, comme en témoignent les algies et la lymphocytose.

4° L'immunité herpétique chez le lapin. — On sait que chez le lapin l'immunité herpétique peut être obtenue à la suite d'une inoculation cornéenne d'un virus herpétique ou d'un virus salivaire kératogène. Elle peut être également acquise par voie cutanée (Levaditi). Plus difficilement elle est réalisée par voie sous-cutanée.

Au cours de nos recherches nous avons pu déterminer un état réfractaire du névraxe chez 5 animaux sur 15 inoculés dans ce but par voie sous-cutanée.

Chez les animaux vaccinés la destruction du virus pourrait s'accompagner d'un pouvoir neutralisant du

cerveau *in vitro* (Levaditi et Nicolau). Il était intéressant de poursuivre des expériences en comparant les résultats obtenus chez les animaux immunisés : 1° par voie sous-cutanée ; 2° à la suite d'une kératite provoquée par un virus salivaire ; 3° chez les animaux spontanément ou naturellement réfractaires.

Il ressort de nos protocoles qu'il est possible de mettre en évidence, chez certains animaux vaccinés, *un pouvoir neutralisant dans les tissus*. Nous ne l'avons noté que dans les organes sensibles au virus de l'herpès, mais son apparition exige que ce virus ait été directement introduit dans l'organe réceptif ou qu'il y soit parvenu par un cheminement progressif le long des voies nerveuses. On voit, en effet, chez le lapin immunisé par voie sous-cutanée, que l'introduction ultérieure du virus herpétique dans la surrénale a conféré à cet organe un pouvoir neutralisant ; par contre, chez le lapin immunisé à la suite d'une kératite salivaire et éprouvé par voie transcranienne, le cerveau seul, et non la surrénale, a acquis la propriété virulicide ; et pourtant, des expériences antérieures nous ont permis d'établir que, chez les animaux vaccinés par voie cérébrale, on constate, 8 jours après l'inoculation intra-surrénale, une disparition totale du virus dans cette glande et l'absence de toute altération histologique : l'extension de l'état réfractaire aux divers tissus sensibles ne s'accompagne donc pas obligatoirement de la survenue d'un pouvoir neutralisant. Celui-ci nécessite, pour apparaître, la pénétration du virus avec toutes les réactions inflammatoires qui aboutissent plus ou moins ra-

pidement à sa destruction. Cette manière de voir est étayée d'ailleurs par le résultat des expériences chez les animaux spontanément ou naturellement réfractaires. Chez eux, l'absence de toute végétabilité du virus va de pair avec l'absence de tout pouvoir neutralisant.

II. — Virus herpétique inoculé au rat blanc.

(Voir notre Exposé de titres, 1923, p. 56.)

III. — Virus herpétique inoculé au cobaye.

(Recherches inédites.)

Chez cet animal la kératite expérimentale est de faible intensité, elle peut même manquer. Cependant la mort peut survenir en 5 à 15 jours par encéphalite. Cette dernière ne se traduit souvent par aucun symptôme nerveux. Seule l'inoculation du cerveau décèle la présence du virus. Fréquemment le cobaye survit et on pourrait le croire sain ; néanmoins en sacrifiant l'animal il nous a été possible de mettre en évidence l'infection latente des centres nerveux.

Ajoutons que dans nos expériences le cobaye est apparu plus sensible au virus herpétique humain qu'à une souche provenant d'un lapin.

Dans des recherches actuellement en cours nous étudions l'immunité herpétique du cobaye.

IV. — Virus herpétique inoculé au singe.

Après avoir échoué dans notre tentative d'inoculation

au *Macacus rhesus*, *cynomolgus* et *sinicus*, nous avons obtenu des résultats positifs vis-à-vis du *callithrix*.

L'application sur la peau d'un virus de provenance humaine a déterminé une éruption expérimentale 4 fois sur 5 singes inoculés. Cet herpès expérimental n'est pas réinoculable en série. Très rapidement l'animal acquiert un état réfractaire qui a persisté pour l'un d'eux pendant plusieurs mois.

Le virus herpétique prélevé dans les lésions du singe se prêtent facilement à un passage positif sur l'homme avec réinoculation ultérieure en série. Enfin la lésion herpétique du singe peut être transportée sur le lapin en déterminant une kératite suivie d'encéphalite.

La végétabilité du virus herpétique humain sur le tégument du singe n'altère donc en rien son caractère neurotrope pour le lapin. Il est à noter que l'état réfractaire du singe obtenu après inoculation cutanée du virus humain ne s'accompagne d'aucun pouvoir neutralisant du sérum.

B. — HERPÈS EXPÉRIMENTAL HUMAIN

Le point de départ de nos travaux a été la constatation dûment établie de l'unité des herpès. Quelles que soient les variétés cliniques (herpès spontané, symptomatique ou récidivant), elles répondent toutes, ainsi que nous l'avons établi dès 1922, à un même critérium expérimental : le contenu des vésicules se montre également virulent pour la cornée du lapin. Il était à re-

chercher dès lors si l'inoculation pratiquée sur l'homme permettrait dans une certaine mesure d'entrevoir le déterminisme des éruptions herpétiques.

I. — L'inoculabilité de l'herpès à l'homme.

Comme matériel d'inoculation nous avons renoncé à l'emploi d'un virus animal de passage. Celui-ci, en ef-



Fig. 1. — *Herpès expérimental humain.* — Bouquet de vésicules obtenues par scarifications superficielles et espacées de l'épiderme. On notera leur similitude avec les efflorescences spontanées d'herpès.

fet, s'adapte à l'organisme du lapin d'une manière si exclusive qu'il perd vite son pouvoir pathogène pour l'homme. Une exception doit être faite cependant pour le virus provenant de lésions cutanées provoquées chez le singe. Nous avons utilisé, par contre, le virus hu-

main : sérosité fraîche de vésicules jeunes recueillies extemporanément ou conservées à la glacière dans la glycérine. Avec ce virus l'expérimentation a été réalisée sur plus de 400 sujets au cours de trois années d'études.

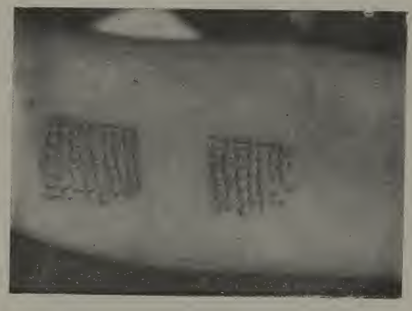


Fig. 2. — *Placard d'herpès expérimental obtenu par la technique des scarifications profondes.* — Eruption au 3e jour. Noter la coalescence des vésicules réalisant une véritable « zone lymphogène » saillante.

L'inoculation herpétique s'est toujours avérée inoffensive.

Les vésicules apparaissent 3 jours après l'inoculation cutanée sur les traits de scarifications et elles reproduisent tous les caractères objectifs de la lésion spontanée. Les lésions expérimentales peuvent offrir cer-

taines variétés dans leur intensité et s'accompagner d'éruptions secondaires. Celles-ci surviennent à distance plus ou moins éloignée du point primitivement inoculé et apparaissent toutes au même moment : 8 à



Fig. 3. — Éruption secondaire d'herpès spontané survenue autour d'une lésion d'herpès expérimental représentée au centre de la figure par une croûte à contours polycycliques.

10 jours après l'insertion du virus. Nous pensons que ces éruptions secondaires témoignent d'un transfert virulent endogène.

II. — Les inoculations herpétiques en série et les variations dans la réceptivité expérimentale.

Les lésions herpétiques provoquées sont à leur tour inoculables en série soit chez le porteur, soit chez d'autres sujets.

Les *auto-inoculations* peuvent être poursuivies jusqu'au 5ᵉ ou 7ᵉ passage. A ce moment le virus perd son activité pour son hôte sans que celui-ci ait acquis l'immunité vis-à-vis d'autres souches herpétiques et sans

que ce virus transporté sur d'autres sujets ait perdu sa virulence.

Les *hétéro-inoculations* permettent de surprendre toute une série de variations dans la réceptivité.

Le nourrisson et l'enfant ont vis-à-vis du virus herpétique une sensibilité qui peut être comparée à celle affectée par eux à l'égard du vaccin. Les réactions sont presque toutes d'égale intensité.

A l'âge adulte et dans la race blanche la réceptivité est très générale, 83 p. 100, beaucoup plus étendue même que ne le laissait prévoir l'observation clinique, mais on note une intensité réactionnelle variable, d'autant plus grande que les sujets sont enclins à l'herpès spontané. Les vieillards ont une sensibilité très atténuée à l'inoculation expérimentale.

Certains états pathologiques modifient la sensibilité de l'homme au virus herpétique. Au cours de l'érysipèle, de la méningite cérébro-spinale, de la pneumonie, surtout à leur phase critique, il existe une réceptivité très accusée à l'égard des inoculations expérimentales.

Durant l'évolution des maladies qui ne s'accompagnent qu'exceptionnellement d'éruption herpétique spontanée, la sensibilité à l'insertion expérimentale est moins accusée.

Elle est encore plus atténuée dans les fièvres éruptives.

Il est spécialement à noter que lorsque l'insertion virulente détermine des vésicules, elles n'apparaissent qu'avec un retard appréciable à la fin de l'exanthème. Souvent même elles avortent. Ce fait est à comparer

avec l'anergie morbilleuse vis-à-vis de la vaccine.

Enfin, dans les états cachectiques, on remarque une opposition très accusée au développement du virus herpétique inoculé.

III. — **Le virus herpétique dans l'organisme humain.**

Au cours de nos recherches nous avons été amenés à envisager :

1° Le degré d'activité du virus herpétique et sa survivance dans les lésions cutanées herpétiques spontanées ou expérimentales ;

2° Sa présence éventuelle dans l'organisme en dehors des vésicules.

A. Étudiant l'activité du virus herpétique dans les lésions expérimentales humaines, nous avons obtenu des résultats jusqu'à une dilution de 1/10.000; le matériel virulent disparaît dès l'apparition des croûtes. Nous n'avons pu, par passages successifs, réaliser l'exaltation d'un virus herpétique humain. Malgré trente passages, les caractères lésionnels des réactions provoquées sont toujours demeurés identiques.

Ce virus, ainsi cultivé sur l'homme, conserve toute son affinité pour le névraxe du lapin.

Il n'apparaît pas que certaines souches de virus herpétique humain soient, pour l'homme, douées d'une virulence spéciale, en tenant compte tout à la fois des réactions individuelles et du moment où la récolte du virus a été effectuée.

Il n'y a aucun parallélisme entre le caractère plus ou

moins neurotrope d'une souche herpétique pour le lapin et sa virulence pour l'homme.

B. Peut-on retrouver le virus herpétique ailleurs que dans les lésions cutanées? Il ne nous paraît pas possible, ainsi qu'à M. Levaditi, d'établir une filiation entre les poussées d'herpès péribuccal et la présence d'un virus kératogène salivaire.

D'ailleurs, une salive douée d'un pouvoir kératogène pour l'œil du lapin, transportée sur les téguments d'un sujet sensible à l'herpès se montre incapable de déterminer des vésicules.

Nos recherches ne nous ont pas permis de mettre en évidence le virus dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien chez des sujets atteints d'herpès expérimentaux ou spontanés. (Expériences faites : huit fois pour le sang et quatorze fois pour le liquide céphalo-rachidien.)

La persistance du virus dans le tégument après une efflorescence herpétique ne peut être expérimentalement démontrée. Il n'y a donc pas lieu de l'invoquer pour expliquer les récidives *in situ*.

IV. — Immunité et réactions humorales.

La notion clinique des herpès récidivants et la possibilité des réinoculations en série d'herpès expérimental s'accordent pour prouver que l'homme ne s'immunise pas à l'égard du virus. Nous avons cependant recherché si, par des inoculations subintrantes, on pouvait créer un état réfractaire, local ou général.

L'expérimentation montre que l'on peut déterminer une efflorescence de vésicules sur un point du tégument qui, 1 mois avant, avait subi une première inoculation. Il n'y a donc pas d'immunité locale.

Au point de vue de l'immunité générale il est impossible de l'obtenir avec un caractère durable. A peine avons-nous pu observer dans un cas l'existence de phases réfractaires de faible durée. Il est intéressant de rappeler ici que chez certains singes inférieurs nous avons pu déterminer une immunité persistante à la suite d'une inoculation cutanée sur une large surface.

A titre exceptionnel, il est vrai, nous avons noté, au cours de l'herpès expérimental inoculé en série par auto-passages, des réactions d'hypersensibilité. Mais il n'a été possible de déceler aucune réaction humorale vis-à-vis de l'antigène herpétique.

V. — Anatomie pathologique.

Nous nous sommes appliqués à étudier les lésions initiales de l'herpès telles qu'on peut les surprendre par l'inoculation du virus à l'homme. La biopsie est pratiquée dès la 36e heure. Dès ce moment, on est frappé par la précocité, l'intensité et la diffusion de l'infiltrat leucocytaire. Quand la vésicule est constituée on retrouve en dehors des lésions épidermiques connues (ballonisation et dégénérescence fibrinoïde), une réaction inflammatoire dermique qui s'étend à grande distance dans les espaces vasculaires et lympho-conjonctifs.

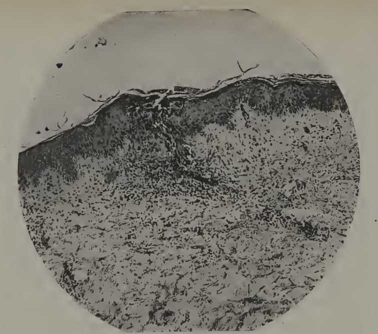


Fig. 4. — *Biopsie d'une lésion herpétique expérimentale 36 heures après l'inoculation.* — On reconnait l'effraction déterminée par le trait de scarification. Les couches superficielles de l'épiderme sont simplement dilacérées alors que dans le derme et l'hypoderme apparaissent déjà des foyers d'infiltration.

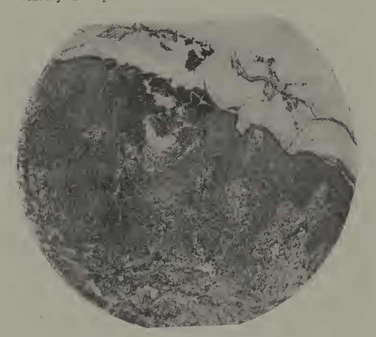


Fig. 5. — Même préparation que la figure précédente vue à un fort grossissement. Noter l'effondrement de la vésicule à sa partie profonde.

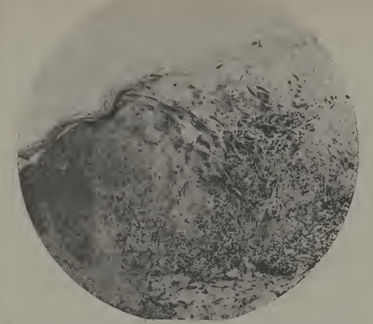


Fig. 6. — *Vésicule herpétique expérimentale.* — Ballonisation des cellules du corps muqueux qui limitent latéralement la paroi vésiculaire.

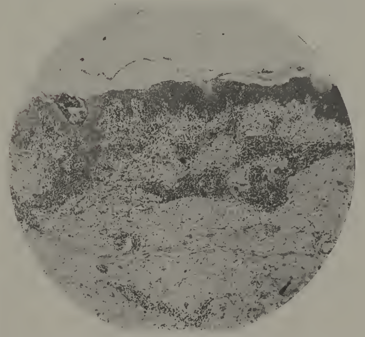


Fig. 7. — *Biopsie d'une lésion herpétique expérimentale au 4e jour.* — Noter l'importance des infiltrats lympho-conjonctifs autour des axes vasculo-nerveux du derme et de l'hypoderme et à distance de la vésicule (laquelle n'est pas représentée).

VI. — Le virus herpétique et l'herpès récidivant.

On pouvait se demander si les herpès à caractère récidivant n'étaient pas déterminés par un virus individualisé. Or l'expérimentation, tant humaine qu'animale que nous avons réalisée, n'autorise pas à les rattacher à un virus différencié de caractère stable.

La question se pose alors de savoir où demeure le virus dans l'intervalle des poussées. Son absence *in situ* dans les périodes intercalaires jointe aux signes classiques (douleurs névralgiques) et aux modifications du liquide céphalo-rachidien (lymphocytose) permettait déjà de penser que le virus survit dans un segment du système nerveux périphérique pouvant aller jusqu'aux régions médullo-ganglionnaires.

Nous avons donné à cette hypothèse une base expérimentale. En effet, chez des lapins guéris d'une monoplégie herpétique il est possible, on le sait, de retrouver le virus dans le ganglion rachidien. Or, chez de tels animaux, nous avons pu, par certains artifices (soustraction du liquide céphalo-rachidien, inoculation bactérienne) provoquer la reprise de l'infection herpétique. On saisit là combien ces reviviscences expérimentales du virus ont d'analogie avec l'évolution de l'herpès récidivant humain.

Il apparaît donc bien que le virus herpétique est susceptible de manifester chez l'homme un neurotropisme tout particulier, mais il s'agirait d'une propriété acquise passivement à la faveur, peut-être, d'un trouble

circulatoire ou d'une lésion anatomique du système nerveux et nullement transmissible lors de passages ultérieurs sur d'autres individus. Ce neurotropisme, d'ailleurs, reste limité et l'atteinte nerveuse ne semble pas franchir le ganglion spinal postérieur.

VII. — Les causes provocatrices de la poussée d'herpès.

C'est la survenue des crises herpétiques qui fixe avec le plus d'intérêt la physionomie si spéciale de l'herpès chez l'homme.

Il est, certes, bien difficile de donner une explication précise du mécanisme des poussées herpétiques. Néanmoins, on retrouve dans les nombreux états morbides qui précèdent leur éclosion, un facteur commun représenté par une perturbation humorale. Elle est évidente lorsque l'herpès survient à la suite de choc protéinique ou toxique (choc vaccinal, inoculation endoveineuse de vaccins divers, injections intra-rachidiennes de sérum physiologique ou d'albumine hétérogène, injection de novarsenobenzol).

C'est au même mécanisme qu'il faut rattacher sans doute les poussées herpétiques consécutives aux crises d'asthme ou alternant avec elles. Quant aux manifestations herpétiques qui accompagnent de si nombreuses infections, il est vraisemblable qu'elles sont liées à la pénétration dans l'économie de produits de lyse microbienne et au déséquilibre humoral qui s'ensuit. On commence, en effet, à connaître le rôle des protéines bactériennes dans la genèse de certains symptômes

morbides — fièvre et frissons de la pneumonie, des septicémies, du paludisme — et dans la survenue des phénomènes de crises. Or, c'est précisément à la période d'invasion ou à la phase critique que s'observe le plus souvent la survenue de l'herpès.

De l'observation de tous ces faits, il apparaît qu'une série de modifications d'ordre physique peut, par un trouble de l'équilibre plasmatique ou cellulaire, exalter l'activité d'un virus jusque-là latent.

Ces considérations s'appliquent aussi bien à l'herpès primitif ou symptomatique qu'à l'herpès récidivant, la coïncidence de celui-ci avec les périodes cataméniales, les accidents migraineux, goutteux, asthmatiques ou urticariens soulignent encore la corrélation qui unit les poussées d'herpès et les nombreuses causes qui altèrent le métabolisme humoral.

Il reste à expliquer pourquoi certains individus sont soumis aux récidives herpétiques. Il serait téméraire d'apporter une réponse définitive, néanmoins il apparaît nécessaire que le virus se soit localisé en un point fixe de l'organisme, probablement au niveau du ganglion rachidien selon nos observations expérimentales sur le lapin. Que survienne alors une perturbation, tel un choc, et le virus latent dans l'intervalle des poussées va récupérer son activité et déterminer l'efflorescence.

VIII. — **Nature du virus herpétique.**

Deux conceptions s'affrontent quant à la nature même

du virus herpétique. La première, très généralement acceptée, considère ce virus comme un agent animé puisé dans le monde extérieur et parasitant l'individu.

La seconde, formulée par Doërr, Nœgeli, le voit comme un principe autogène inanimé, manière de ferment ; issu d'un conflit entre une cause morbide et les cellules de l'organisme, le principe herpétique ne posséderait pas d'existence indépendante d'elles. Transporté sur l'homme ou l'animal, il serait régénéré au contact des cellules sensibles, d'où possibilité de reproduction indéfinie et de passage en série.

On ne peut, à l'heure actuelle, trancher pareil débat. Les discussions en cours ont le mérite de montrer, à cet égard et une fois de plus, tout ce qu'a d'incertain l'histoire des ultra-virus qui chevauchent sur les limites encore mal établies des règnes animé et inanimé.

IX. — **L'association chez l'homme des virus herpétique et vaccinal.**

M. Levaditi a noté que le développement simultané du neuro-vaccin et de l'herpès était possible dans le cerveau du lapin pendant un certain nombre de passages.

Il nous a paru intéressant d'étudier l'influence réciproque de ces deux ultra-virus inoculés à l'homme. Il convient d'employer pour cela un virus herpétique humain glycériné et mélangé extemporanément avec le vaccin.

Les sujets reçoivent sur 3 zones scarifiées : le virus

herpétique seul, le mélange vaccin et herpès, le vaccin seul.

Le résultat de nos recherches se résume dans les constatations suivantes : 1° les deux virus inoculés à l'homme conservent leur individualité ; 2° la phase érythémateuse du début de la lésion vaccinale favorise tout particulièrement le développement du virus herpétique.

Nous pensons qu'il faut incriminer ici les phénomènes cellulaires ou congestifs conditionnés par l'action simultanée du vaccin. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable que des sujets réagissant à la vaccine selon le mode allergique de la réaction précoce ont offert également une action favorisante sur le développement du virus herpétique.

CHAPITRE II

ÉTUDES SUR LES INFECTIONS BACTÉRIENNES

A. — ÉTUDES SUR LES SEPTICÉMIES

Sémiologie générale de l'état septicémique (avec J. Reilly). *Rapport au XIXe Congrès français de médecine*, Paris, 1927.

Notre rapport a été basé sur l'étude clinique et bactériologique de nombreux cas de septicémie observés pendant plusieurs années à la Clinique des maladies infectieuses. Nous nous sommes surtout attachés à établir les étapes physio-pathologiques par lesquelles se constitue l'état septicémique et à apprécier la valeur respective des différents symptômes.

Nous retiendrons plus particulièrement ici les points sur lesquels nos recherches ont apporté une contribution directe.

L'état septicémique n'a acquis une signification précise que du jour où les travaux de Davaine et de Pasteur

démontrèrent qu'il était lié à la virulence du sang et à la présence de germes variés dans le torrent circulatoire. Partant des constatations expérimentales, les bactériologistes le considèrent comme résultant d'une pullulation des agents pathogènes dans le milieu hématique (Bordet, Nicolle, etc.). En pathologie humaine, il est tout un groupe de maladies qui répondent manifestement à cette manière de voir, ce sont les infections à protozoaires sanguicoles (fièvre récurrente, paludisme) ; mais, vis-à-vis des affections bactériennes qui demeurent les causes habituelles des septicémies, on ne peut souscrire à la définition précédente ; en effet, les résultats de la numération des germes ne permettent pas d'affirmer la multiplication réelle des bactéries dans le sang. Les hémocultures faites en série montrent que les microbes demeurent à un chiffre relativement constant ou qu'ils disparaissent passagèrement, ou enfin qu'ils offrent une subite augmentation pour revenir ensuite à leur taux antérieur. Schottmüller a interprété ces données en envisageant la septicémie comme la conséquence d'une émigration permanente ou passagère de microbes toujours nouveaux provenant d'un foyer septique.

Cette conception met en évidence l'importance du foyer infectant dont les décharges incessantes viennent contre-balancer les lyses microbiennes successives.

Nos recherches personnelles nous conduisent à admettre cette manière de voir de Schottmüller.

Il y a lieu toutefois de faire quelques réserves pour les septicémies à caractère suraigu dont la phase pré-

agonique s'accompagne d'un nombre fort élevé de germes dans le sang. Ainsi est-on amené à considérer comme insuffisant le critérium bactériologique pour définir l'état scepticémique. Force est donc de rechercher les différents facteurs qui lui donnent sa physionomie morbide, d'où la définition proposée de la septicémie : *toute infection générale conditionnée par la présence constante ou passagère dans le sang de bactéries pathogènes et de leurs poisons. Issue de foyers septiques appréciables ou non, elle engendre des signes généraux graves tenant à la multiplication des microbes dans les organes, à l'action de leurs toxines, enfin, aux effets nocifs des produits de désintégration cellulaire, tous sýmptômes laissant au deuxième plan le foyer infectieux initial.*

I. — **La constitution de l'état septicémique.**

Des constatations fréquentes en clinique montrent que les germes pathogènes véhiculés même en abondance dans le torrent circulatoire peuvent en disparaître très rapidement. Parmi les causes qui président à cette élimination, Bull, et surtout Govaerts, ont mis en évidence le rôle dévolu aux plaquettes sanguines auxquelles s'accolent les microbes en circulation pour subir ultérieurement la phagocytose dans les capillaires.

Il convient aujourd'hui d'assigner à tout un système cellulaire un rôle important dans la fixation et la destruction des microbes circulants. Cette notion ressort

de toutes les acquisitions récentes sur la physio-pathologie du tissu réticulo-endothélial ; elles ont montré par les techniques de coloration vitale sa fonction bactério-pexique et ses modalités réactionnelles vis-à-vis des bactéries et des poisons. Il est possible de suivre histologiquement ses phases d'activité et d'incessante rénovation.

Une nouvelle preuve de l'importance défensive du tissu endothélio-vasculaire au cours des septicémies est donnée par les expériences de blocage. Vient-on, par injection endoveineuse d'une substance inerte, à capter l'activité fonctionnelle du tissu réticulo-endothélial et à restreindre d'autant son pouvoir ultérieur d'incorporation, on constate qu'une inoculation bactérienne vasculaire, pratiquée quelques heures plus tard, détermine chez l'animal en expérience et chez le témoin des résultats dissemblables.

Voici deux protocoles extraits de nos recherches personnelles :

Le 10 novembre 1926, on inocule à un lapin 30 cmc. d'une solution d'encre de Chine à 5 p. 100. Vingt-quatre heures après, le même animal reçoit une injection de 4 milliards de colibacilles. La numération des bactéries dans le sang, effectuée sur ce lapin et sur un lapin témoin, donne les chiffres suivants :

LAPIN TÉMOIN. Moment des ensemencements du sang après injection microbienne intra-veineuse.	Nombre de colonies par centimètre cube.	LAPIN AYANT REÇU DE L'ENCRE DE CHINE Moment des ensemencements du sang après injection microbienne intra-veineuse	Nombre de colonies par centimètre cube
—	—	—	—
45 min.	40	45 min.	80
1 h. 15 —	20	1 h. 15 —	40
1 h. 45 —	20	1 h. 45 —	200
2 h. 15 —	10	2 h. 15 —	180
2 h. 45 —	0	2 h. 45 —	120

Mêmes résultats dans l'expérience suivante, pratiquée dans des conditions identiques :

LAPIN TÉMOIN. Moment des ensemencements du sang après injection microbienne intra-veineuse.	Nombre de colonies par centimètre cube.	LAPIN AYANT REÇU DE L'ENCRE DE CHINE. Moment des ensemencements du sang après injection microbienne intra-veineuse.	Nombre de colonies par centimètre cube.
—	—	—	—
45 min.	30	45 min.	80
1 h. 15 —	20	1 h. 15 —	80
1 h. 45 —	60	1 h. 45 —	60
2 h. 15 —	15	2 h. 15 —	60
2 h. 45 —	0	2 h. 45 —	140

On notera aussitôt que, par rapport au nombre de germes injectés, les différences observées chez l'animal en expérience et le témoin sont minimes. Il ne semble donc pas que le blocage influe sur le mécanisme qui préside à l'élimination *immédiate* des bactéries. L'écart ne se fait sentir que si l'on envisage la durée du maintien des germes dans le torrent circulatoire. Ajoutons que des expériences pratiquées avec des agents microbiens d'espèces variées nous ont conduits à des constatations similaires.

La propriété bactério-pexique des cellules du tissu réticulo-endothélial peut s'épuiser. En effet, que des substances toxiques parviennent dans l'organisme en quantités considérables, soit qu'elles émanent du foyer primitif, soit qu'elles résultent de la destruction massive des germes véhiculés, la faculté de fixation du système réticulo-endothélial vis-à-vis des microbes est désormais paralysée. La réaction inflammatoire qui aboutit à leur phagocytose, puis à leur destruction, étant devenue impossible, les germes se multiplieront dans tout l'organisme, créant ainsi l'infection générale. Une bactériémie d'accompagnement peut donc, dans certaines éventualités, se transformer en une septicémie mortelle.

Ces enseignements doivent servir de base à l'interprétation des symptômes observés en clinique. La constitution de l'état septicémique répond à différentes étapes : existence d'un foyer ; production de décharges microbiennes continues ou discontinues ; lyses microbiennes ultérieures ; localisations viscérales multiples qui témoignent d'une fixation ou d'une colonisation des germes ; troubles généraux du métabolisme tenant aux destructions cellulaires ; enfin, inondation ou non du milieu sanguin à la période préagonique, telles sont, pour une septicémie mortelle, les phases successives de son évolution. Pour fixer dans une juste appréciation la valeur réciproque des symptômes observés, pour en tenter même une interprétation pathogénique, les données précédentes devront servir de guide. Il faudra rechercher dans l'étude sémiologique

des septicémies : 1° les symptômes imputables à l'existence du foyer, son caractère et son mode de production; 2° les signes engendrés par les décharges microbiennes; 3° les symptômes relevant de destructions de germes dans l'organisme et les phénomènes toxiques qui en découlent; 4° les signes de métastase ou d'élimination microbienne ; 5° les symptômes de généralisation terminale.

Dans quelles mesures l'observation clinique, devant l'intrication des symptômes, laisse-t-elle départir ce qui appartient à chacune des étapes physio-pathologiques ?

II. — Symptômes imputables à l'existence du foyer septicémique.

Par sa définition même le foyer originel de la septicémie implique des connexions étroites avec le système vasculaire. Il réglera ainsi les décharges microbiennes dans le torrent circulatoire et permettra la généralisation de l'infection primitivement locale.

Le foyer peut correspondre à la porte d'entrée du germe microbien ; souvent il est profondément situé, apparu secondairement à une propagation bactérienne de proche en proche, ou encore consécutif à une bactériémie qui a provoqué une métastase. Une place importante doit être réservée aux affections sanguines générales succédant à des foyers amygdaliens ou dentaires (septicémies orales). Parfois la découverte de la lésion initiale demeure infructueuse (septicémie, cryp-

togénétique). L'évolution clinique du foyer infectant masque, le début de l'état septicémique et la notion d'une hémoculture positive ne permet pas toujours de marquer le seuil de la septicémie, puisqu'une infection toute localisée peut s'accompagner d'un passage momentané et éphémère de microbes dans le sang. Les premiers symptômes qui traduisent la généralisation infectieuse sont ceux des décharges microbiennes.

III. — Symptômes engendrés par les décharges microbiennes.

Ils sont essentiellement constitués par la fièvre et le frisson. Les aspects variés de la courbe thermique dépendent beaucoup moins de la nature des germes pathogènes que des conditions qui ont présidé à la migration microbienne. La *fièvre continue* correspond à l'évolution d'un foyer qui infecte régulièrement le sang, d'où son caractère constant de haute gravité. La *fièvre rémittente* s'observe quand les foyers déversent d'une façon discontinue des germes dans la circulation, à chaque essaimage correspond une ascension thermique. Bientôt se constituent des métastases diverses aboutissant au tableau de la septico-pyohémie dans lequel les produits de désintégration cellulaire seront une nouvelle cause de température par auto-intoxication (pyothermie). La *fièvre intermittente* avec phases d'apyrexie intercalaires est conditionnée par des décharges successives provenant d'un foyer limité qui n'offre aucun symptôme évolutif appréciable (mé-

ningococcémie à type pseudo-palustre). Le mécanisme physio-pathologique de la fièvre et du frisson est complexe. Comme une corrélation étroite ne peut être constamment établie entre ces symptômes et la présence de germes dans le sang, il apparaît que fièvre et frisson sont la conséquence d'une *bactériolyse*. Celle-ci, selon les germes incriminés, met en liberté soit des endotoxines qui agissent sur les centres thermo-régulateurs, soit plus simplement des produits de désintégration jouant le rôle d'albumine hétérogène et déterminant un choc protéique. De plus, une sensibilisation acquise au cours de l'infection peut mettre le sujet en état d'intolérance vis-à-vis des constituants antigéniques de l'agent microbien et accentuer encore les réactions de l'organisme vis-à-vis des substances microbiennes libérées.

Les symptômes divers qui accompagnent fièvre et frisson n'apportent à la sémiologie de la septicémie aucun élément probant de diagnostic. Par contre, ils offrent un intérêt de pronostic (accélération du pouls, baisse de la tension artérielle, gravité des signes toxiques, exanthèmes).

IV. — **Symptômes liés aux réactions du tissu endothélial et des organes hématopoiétiques.**

Ici doivent être surtout retenues les manifestations purpuriques ou vésiculo-purpuriques qui témoignent vraisemblablement d'une *endothéliite parcellaire* évoluant en dehors des signes hématologiques des purpu-

ras. La tuméfaction de la rate est un symptôme inconstant, mais de valeur importante, surtout lorsque l'augmentation splénique douloureuse est liée à un infarctus. L'examen du sang n'offre de particularité que si la septicémie évolue sous l'allure d'une anémie pernicieuse (streptocoque, *B. perfringens*). Les cas exceptionnels simulant une leucémie aiguë sont de valeur très discutable.

V. — Symptômes liés à l'élimination microbienne.

Il convient surtout d'envisager la valeur respective des différentes localisations viscérales pour le diagnostic des septicémies.

La constatation d'une lésion isolée ne préjuge en rien d'un état septicémique puisqu'elle peut être la conséquence d'une bactériémie passagère et que, par ailleurs, il n'est pas toujours facile de dissocier ce qui relève d'une colonisation microbienne de ce qui est produit par une simple imprégnation toxique. Aussi ne peut-on retenir comme élément de certitude que les localisations multiples et apparentes (notamment sur la peau et les articulations).

Nous ne retiendrons pas ici les chapitres consacrés aux troubles du métabolisme, aux symptômes de généralisation terminale, aux modalités évolutives et au pronostic général.

VI. — Valeur de l'examen sémiologique pour le diagnostic des septicémies.

L'analyse des différentes étapes physio-pathologiques que nous avons cherché à préciser nous a conduits à envisager les symptômes nécessaires et suffisants pour affirmer l'existence d'une septicémie. Quand le tableau clinique est au complet le diagnostic s'impose alors même que l'hémoculture serait transitoirement négative. Réduit à quelques signes seulement, il ne prend de valeur réelle que s'il survient chez un malade porteur d'un foyer septique apparent; aussi les difficultés augmentent-elles lorsque ce dernier n'a pu être décelé. Le diagnostic ne peut alors être affirmé que par les résultats de l'ensemencement du sang. Même remarque pour les septicémies dites pures, dont l'évolution suraiguë ne se traduit que par le seul syndrome général d'intoxication.

VII. — Les processus septicémiques dans les maladies spécifiques.

Bon nombre de maladies nosologiquement définies comportent à un moment donné de leur évolution une phase de septicémie (spirochétose, trypanosomiase, paludisme, maladies causées par des bactéries ou des virus filtrants).

Dans toutes ces diverses maladies il est possible de retrouver, groupés de façons diverses, les éléments principaux du syndrome septicémique, mais aucune

systématisation d'ensemble n'est possible, car les modalités symptomatiques sont liées aux affinités biologiques des germes en cause.

VIII. — **La délimitation de la septicémie.**

L'étude des groupements symptomatiques et leur interprétation permet de délimiter le cadre des septicémies en les dissociant des états bactériémiques.

Si cette distinction ne peut être établie par le seul examen bactériologique, elle doit être cependant maintenue d'après les constatations de la clinique. Le terme de « septicémie » implique une diffusion infectieuse avec signes généraux toxiques ou déterminations viscérales multiples ; la bactériémie, par contre, est caractérisée par une contamination discrète et passagère du sang surprise au hasard d'une hémoculture ou révélée par une manifestation isolée et distante du foyer initial ; ici la voie hématique sert seulement de transfert aux germes microbiens. Entre ces deux états, tous les intermédiaires sont possibles.

Il serait souhaitable enfin que le terme de septicémie fût réservé pour désigner les infections bactériennes généralisées qui évoluent en laissant au deuxième plan du tableau clinique le foyer qui leur a donné naissance. Cette restriction permettrait d'exclure : 1° les maladies spécifiques comportant une manifestation locale dominante ; 2° les maladies à protozoaires. Pareille signification limitative introduirait une grande précision clinique, car une étude sémiologique d'ensemble ne

peut être poursuivie qu'à l'égard d'agents pathogènes offrant d'analogues affinités.

B. — ÉTUDE SUR LE BACILLE PARATYPHIQUE C

Contribution clinique et bactériologique à l'étude des infections à bacille paratyphique C. (Avec MM. Teissier et Reilly). *Presse médicale*, n° 15, 20 février 1929.

L'histologie des infections déterminées par le bacille paratyphique C en clinique humaine s'ouvre, on le sait, avec une publication de L. Hirschfeld en 1919. Ce bactériologiste eut l'occasion d'observer, trois ans plus tôt, sur un soldat de l'armée serbe, un syndrome typhique d'allure très grave et qui aboutit à la mort. Il isola par hémoculture un germe mobile, possédant tous les caractères morphologiques et biochimiques du paratyphique B. De plus, le séro-diagnostic de Widal pratiqué vis-à-vis des bacilles typhiques ou paratyphiques A et B de différentes provenances avait été négatif, alors que le sérum du malade agglutinait son propre bacille à 1/800.

Ultérieurement, il fut possible à Hirschfeld d'isoler dix-huit fois par ensemencement du sang un bacille inagglutinable par le sérum anti para B, mais agglutiné par le sérum du malade précédent. La preuve était ainsi faite qu'il existait, du moins en Serbie, une variété de bacille paratyphique, différente de celles déjà antérieurement décrites, et capable de reproduire chez l'homme un syndrome de fièvre typhoïde.

Depuis le travail de L. Hirschfeld, de nouveaux échantillons analogues de para C ont été encore isolés en Serbie, notamment par Todorovitch. En Europe centrale et spécialement en Pologne, des faits semblables ont été signalés dans le même temps. Des échantillons de para C ont encore été isolés en Angleterre, en Afrique orientale, en Mésopotamie et homologués avec les souches serbes.

Ce n'est pas d'ailleurs que le para C apparût pour la première fois dans la nomenclature bactériologique. Dès 1908, Uhlenhut et Hubener décrivaient chez les animaux un germe mobile, morphologiquement semblable au para B, mais inagglutinable par l'immun-sérum para B. Aussi ces auteurs proposèrent-ils de donner le nom de para C à tous les germes répondant à ce groupement. D'après le travail récent d'Hayashi, il est probable que la souche décrite en 1909 par Maruyama se comportait sérologiquement comme un paratyphique C.

Aucun cas semblable à ceux d'Hirschfeld n'a été jusqu'ici rapporté en France.

L'observation que nous avons étudiée concerne une endocardite aiguë rapidement mortelle à bacille paratyphique C.

I. — Étude clinique.

Au cours de l'infection typho-paratyphique l'endocardite est, on le sait, exceptionnelle et il n'est pas douteux que dans bon nombre des cas rapportés il faille invoquer l'intervention du streptocoque.

Les faits réellement probants sont très limités, citons ceux de Savy et Gardère et l'observation très étudiée de Lemierre, Deschamps et Bernard qui signalent l'existence d'une endocardite végétante au décours de la fièvre typhoïde. L'examen bactériologique mit en évidence la présence exclusive du bacille d'Eberth.

Dans toutes les observations que nous avons pu relever la détermination cardiaque était secondaire à une infection typho-paratyphique dûment caractérisée. Toute différente se présente l'évolution de l'endocardite que nous avons étudiée.

Observation résumée. — Mme Bill..., âgée de 47 ans, entre à l'hôpital Claude-Bernard le 29 novembre 1927 pour un érysipèle typique de la face apparu depuis deux jours.

L'auscultation du cœur révèle un rétrécissement mitral et ayant nécessité depuis quelque temps de fréquents traitements à la digitale. L'érysipèle évolue normalement et en quatre jours la tuméfaction a disparu.

Brusquement, le 1er décembre, la fièvre s'élève et bientôt apparaissent des symptômes cardiaques de grande intensité : dyspnée, cyanose de la face, angoisse précordiale. A l'auscultation, le rythme du cœur conserve ses caractères antérieurs. L'examen somatique est négatif.

L'hémoculture est pratiquée alors, tout faisant prévoir la survenue d'une septicémie à streptocoques. Or, contrairement à cette attente, elle donne lieu à un développement de germe mobile ne prenant pas le Gram, dont les caractères seront indiqués plus loin. Quelques jours après une seconde hémoculture est encore faite et met en évidence le même germe.

Le 4 et le 5 décembre, chute de la température à 38°; l'état général demeure mauvais.

Le 6 décembre, nouvelle ascension thermique à 40° avec

frissons réitérés ; l'oppression est extrême, la cyanose très marquée.

Notons tout particulièrement que cette malade ne présentait ni taches rosées lenticulaires, ni diarrhée, et que la rate était de dimensions sensiblement normales.

Devant les caractères du germe trouvé à l'hémoculture faisant penser à un microbe du groupe typho-paratyphique, on pratique chez la malade une intra-dermo-réaction avec une émulsion de protéines extraites du bacille d'Eberth. On observe ainsi au bout de vingt-quatre heures un énorme placard érythémateux envahissant l'épaule et s'accompagnant d'adénopathie douloureuse.

Le 8 décembre, nouvelle chute de la température à 37°, dyspnée extrême, visage violet, extrémités froides, des plaques de cyanose se dessinent sur les genoux, le pouls est incomptable tant sa faiblesse est grande Sans aucun symptôme de stupeur, la malade a une conscience parfaite de son état.

L'abdomen est ballonné et douloureux; la malade émet deux selles liquides constituées par du sang rouge vif. Suppression totale des urines. Dans la soirée, coma et mort.

Devant ce tableau clinique brutal, doublement caractérisé par l'intensité de la cyanose avec dyspnée et l'apparition d'hémorragies intestinales abondantes, nous avions porté du vivant de la malade le diagnostic de thrombose cardiaque avec embolie de la mésentérique. La découverte d'un germe microbien appartenant au groupe des paratyphiques conduisait à prévoir l'existence d'une endocardite greffée sur la lésion valvulaire ancienne, bien qu'il soit peu dans les habitudes des germes paratyphiques de déterminer de pareilles lésions. Le bien-fondé de ce diagnostic devait être vérifié par l'autopsie.

Autopsie. — Le cœur est augmenté de volume, augmentation portant exclusivement sur l'oreillette gauche. A la coupe, on constate un volumineux caillot grisâtre, adhérent à la paroi de l'oreillette et comblant la presque totalité de sa lumière; après ablation de ce caillot, on constate l'existence d'une en-

docardite pariétale très étendue qui intéresse toute l'oreillette et l'auricule. La paroi ainsi lésée a pris un aspect bigarré par l'alternance de zones rouges et grises. La surface est irrégulière du fait de l'ablation du caillot qui en a désagrégé les parties les plus friables et occasionné ainsi en plusieurs points des pertes de substance à bords plus ou moins cycliques. Çà et là, on note également quelques plaques athéromateuses.

Atrésie marquée des valvules mitrales qui ne présentent, par ailleurs, aucune végétation sur leur surface ou leur bord libre.

Les autres cavités cardiaques, ainsi que les autres valvules, sont normales.

Poumons. — Congestion avec œdème des deux bases.

Rate. — 225 gr., aspect congestif. A la coupe, on constate un petit infarctus au pôle inférieur.

Foie. — 1.320 gr., congestionné légèrement. Aucune lésion appréciable à la coupe.

Rein. — Le rein gauche présente un infarctus récent, de la dimension d'un gros pois, dans la zone médullaire.

Intestin. — Au niveau du cæcum, les tuniques de l'intestin sont d'un rouge violacé vineux sur une étendue d'environ 15 cm. A l'ouverture, la cavité est remplie de sang. La muqueuse est hérissée de villosités noirâtres. Par contre, sur l'iléon il n'existe aucune altération des formations lymphoïdes, notamment aucune tuméfaction des plaques de Peyer.

II. — Étude bactériologique du paratyphique C.

L'étude bactériologique du germe trouvé à l'hémoculture et dans le thrombus intra-cardiaque (et que pour la facilité de l'exposé nous dénommerons germe Bill....) donne les renseignements suivants :

Caractères morphologiques et culturaux. — Bacille

mobile et cilié, ne prenant pas le Gram. Anaérobie facultatif.

Bouillon : trouble uniforme avec reflets moirés.

Gélose inclinée : colonies semi-transparentes et arrondies analogues à celles du bacille d'Eberth.

Gélatine en stries : Culture transparente à reflets irisés. Pas de liquéfaction.

Pommes de terre : colonies très abondantes et très épaisses.

Lait : multiplication abondante sans coagulation.

Artichaut : la culture produit le verdissement en deux jours.

Le germe étudié provoque la fermentation des sucres suivants : *glucose*, *lévulose*, *maltose*, *mannite*.

Il est sans action sur la *lactose*, la *saccharose*, l'*arabinose*, la *dulcite*, l'*inosite* et l'*inuline*.

Lait tournesolé : acidification légère les premières heures puis virage au bleu.

Rouge neutre : légère fluorescence.

Sous-acétate de plomb : noircit fortement.

Le germe ne produit pas d'*indol*.

Milieux vaccinés. — La gélose ensemencée avec le germe Bill... ne se prête plus à la culture ultérieure de l'Eberth, du para A, du para B, du para C (souche serbe). Inversement, les géloses ensemencées respectivement avec les germes Eberth, para A, para B et para C ne permettent plus le développement du germe Bill...

Virulence. — Le microbe étudié offre une assez grande virulence pour les animaux de laboratoire :

Souris : L'inoculation sous-cutanée de 1/20 de cmc. provoque la mort en 4 jours. A l'autopsie, hypertrophie splénique et taches dégénératives sur le foie.

Lapin : Inoculation intra-veineuse de 1/2 cmc. de culture en bouillon. Mort de l'animal en 48 heures. A l'autopsie, suffusions hémorragiques sur l'intestin grêle avec lésions dégénératives du foie et augmentation de volume de la rate.

Cobaye : L'inoculation intra-cardiaque de 0,02 cmc. détermine la mort en 4 jours. A l'autopsie, mêmes lésions que chez le lapin.

Toxicité. — L'inoculation de filtrats de vieilles cultures au cobaye (1 cmc.) et au lapin (4 cmc.) par voie intra-veineuse laisse l'animal indemne.

Épreuves sérologiques. — Les différentes épreuves ont été pratiquées à deux reprises et à 6 mois de distance. Les résultats en ont été strictement identiques.

A. *Agglutination.* — 1° Le sérum d'un lapin préparé avec le germe Bill... qui agglutine le germe homologue à 1 p. 1.500 agglutine également un échantillon de para C (souche de Serbie) à 1/2.000 et un deuxième échantillon (souche de Varsovie) à 1/1.500. Agglutination de l'Eberth au 1/150, du para B au 1/100° du para A au 1/50°, du Gärtner au 1/150°, du *suipestifer* au 1/150. Il est sans action sur un échantillon d'Aertryck et sur un bacille du groupe Morgan.

2° L'immun-sérum para C, qui agglutine deux échantillons de para C au 1/1.000, agglutine également le germe Bill... au 1/1.250.

3° Un immun-sérum Eberth provoque seulement l'agglutination du germe Bill... et du para C au 1/50.

4° Un sérum antipara B n'agglutine ni le germe Bill... ni le para C.

5° Un sérum anti-*suipestifer*, qui agglutine son propre échantillon au 1/2.000, n'agglutine ni le germe Bill... ni le para C (souche serbe et souche de Varsovie) Il agglutine le para B au 1/150.

Épreuve de saturation des agglutinines de Castellani. — 1° L'immun-sérum Bill... saturé par le germe homologue, ne donne aucune agglutination avec le para A, le para B, le para C, le *suipestifer* et l'Eberth. Seul le Gärtner est encore agglutiné au 1/50.

2° L'immun-sérum Bill... saturé par le para C n'agglutine plus les échantillons suivants : germe Bill..., Eberth, para A, para B, Gärtner, *suipestifer*.

3° L'immun-sérum Bill... saturé par le *suipestifer* donne encore une agglutination au 1/1.500 avec le germe Bill... et le para C. Il agglutine le Gärtner et l'Eberth au 1/150.

4° L'immun-sérum Bill... saturé par le Gärtner agglutine le germe Bill... et le para C au 1/1.000^{e}.

5° Enfin le même immun-sérum Bill... saturé avec l'Eberth présente toujours une agglutination au 1/1.000 pour le germe Bill... et le para C.

B. *Sensibilisatrices.* — L'immun-sérum Bill... possède des sensibilisatrices déviant le complément vis-à-vis du germe homologue et aussi vis-à-vis du bacille paratyphique C. Le pouvoir fixateur atteint 20 unités alexiques.

Par contre, la réaction est négative à l'égard du para B et du *suipestifer*.

Par tous ses caractères, le germe étudié répond, on le voit, au paratyphique C tel qu'il a été décrit par Hirschfeld. Les seules différences à signaler portent sur la non-fermentation de la dulcite pour notre échantillon, et la non-coagulation du lait. Elles s'effacent à vrai dire devant l'ensemble des résultats sérologiques et paraissent insuffisantes à individualiser les deux échantillons. Il n'est donc pas douteux que nous nous soyons trouvés en présence du même germe que celui isolé en Serbie en 1916.

III. — La place du paratyphique C dans la systématique.

Ce serait pourtant une erreur de croire que la dénomination de paratyphique C que nous donnons désormais au germe étudié en raison de son analogie avec le microbe de Hirschfeld, indique d'une manière précise sa place dans la systématique. En effet, à lire la littérature complexe consacrée au para C, rien n'est plus touffu et même contradictoire que les opinions qui se sont fait jour sur la position de ce groupement bactérien.

On a vu que le terme de para C a été introduit dans la nomenclature par Uhlenhut et Hubener qui, dès 1908, ont décrit sous ce nom tous les germes ayant les attributs du paratyphique B, mais non agglutinables par l'immun-sérum para B. De tels microbes ont été retrouvés par eux dans les saucissons, chez les porcs

sains ou atteints de Hog-choléra, chez les veaux sains ou atteints d'entérite. Ces auteurs signalent également que le germe aurait été rencontré dans les matières fécales d'hommes sains. Le rôle pathogène du para C pour l'homme ne leur paraît cependant pas clairement démontré puisque, dans un travail tout récent, Uhlenhut et Seiffert déclarent qu'il n'a aucune importance particulière dans la pratique.

La connaissance de bacilles paratyphiques, différents des types jusqu'alors individualisés, s'élargit encore lorsque Bernhardt trouva dans les empoisonnements provoqués par des viandes en Brandebourg un germe microbien particulièrement pathogène pour le cochon de lait, variété du groupe du Hog-choléra, qu'il désigna sous le nom de *Bacillus suipestifer* de type *Voldagsen*. Geissler isole le même germe au cours d'une épidémie de gastro-entérite en Poméranie. Pendant la guerre, il fut aussi retrouvé dans les Balkans, en Galicie, en Serbie. Ultérieurement Pfeiler et Engelhardt ont isolé également des bacilles du Hog-choléra pathogènes pour l'homme, *type Kunzendorf*. C'est à ces bacilles que Weil et Saxl donnent le nom de paratyphique β. Or, les recherches poursuivies sur un grand nombre d'échantillons par Manteufel, Zschucke et Beger les ont amenés à conclure qu'aucune différence sérologique ou culturale ne pouvait être maintenue entre le type *Voldagsen* et le type *pestifer*, et que d'autre part, les bacilles β d'origine humaine rentraient dans le groupe du Hog-choléra. C'est à l'ensemble de ces germes (para β, type *Voldagsen*, type

pestifer) que, d'après Manteufel et ses collaborateurs, répondrait la dénomination générale de groupe para C.

On voit donc combien ce terme a une compréhension étendue par rapport à l'appellation de Uhlenhut. Mais à vrai dire, le bacille paratyphique C n'a pris une importance réelle dans la pathologie humaine qu'avec la publication de Hirschfeld. Ici, il s'agit non plus d'empoisonnement alimentaire par des viandes, mais bien d'infection à allure typho-paratyphique. Des germes analogues à celui décrit par Hirschfeld ont été retrouvés en Turquie, en Albanie, en Wolhynie, en Russie. Weigmann réunit sous le nom de para C tous les bacilles décrits sous les appellations diverses de paratyphique β, bacille d'Erzindjan, para N, et isolés chez l'homme au cours de syndromes typhiques ou d'ictère infectieux (échantillon Stanley).

Ainsi donc, le para C a été incriminé tantôt comme la cause d'entérite aiguë par empoisonnement alimentaire, tantôt comme l'agent d'une infection typho paratyphique.

Les modalités différentes dans l'action pathogène des microbes amèneraient à se demander si ce groupe du para C est réellement homogène. Ne présenterait-il pas certaines variétés, analogues à celles que l'étude de diverses origines du para B nous ont appris à connaître : paratyphique B de Schottmüller rencontré dans les fièvres paratyphoïdes, et d'autre part, bacille de Gärtner, *Bacillus enteritidis* de Breslau, isolés dans les intoxications alimentaires ? La question se ramènerait en somme à discerner la provenance humaine ou

animale de l'échantillon étudié. Malheureusement, aucun des critères auxquels on peut avoir recours ne fournit une indication très précise : ni le caractère muqueux des colonies, ni l'épreuve de D. et T. Schmidt ne sont susceptibles d'apporter des résultats constants.

Restent les méthodes sérologiques. Le para C, source d'intoxication alimentaire et par conséquent de provenance animale, serait agglutiné par le sérum anti-*suipestifer* (Manteufel), tandis qu'il demeure inagglutinable, comme nous l'avons vu, par les immun-sérums para B et Gärtner. Comment le para C d'origine humaine isolé dans des infections à allure typhique se comporte-t-il vis-à-vis du *B. suipestifer ?* Dans son travail original, Hirschfeld ne l'indique pas. Schuetze, à l'Institut Lister, mentionne que l'immun-sérum agglutinant le Hog-choléra, souches 12 et 14, aurait une action identique sur l'échantillon d'Hirschfeld. Weigmann, Hayashi notent aussi cette particularité sur les différentes souches étudiées.

Il ressort donc que les réactions d'agglutination se comporteraient dans le même sens, quelle que soit l'origine, humaine ou animale, du paratyphique C ; elles tendent même à le rapprocher singulièrement des bacilles des intoxications carnées. Pourtant, nous devons reconnaître que cette propriété agglutinative à l'égard de l'immun-sérum *suipestifer* ne nous paraît pas constante ; elle faisait défaut tant pour le germe que nous avons étudié que pour deux échantillons de para C isolés, l'un en Serbie, l'autre en Pologne, à

l'égard d'un sérum anti-*suipestifer* préparé avec un échantillon de collection.

Sans doute existe-t-il des souches de Hog-choléra à pouvoir antigène plus ou moins étendu, ce qui explique les différences observées. La meilleure preuve que l'on en puisse donner est que Schuetze mentionne les numéros des échantillons avec lesquels il a préparé les sérums agglutinant le para C. Ceci laisse entendre que les immun-sérums capables d'avoir une telle action ne peuvent être obtenus avec tous les représentants de l'espèce Hog-choléra. D'ailleurs, c'est par l'injection à l'animal d'un *B. suipestifer* du type *Voldagsen* que Weigmann a obtenu des agglutinines à l'égard des divers microbes qu'il groupe sous le nom de para C.

Il apparaît donc que la propriété, si fréquente soit-elle, d'être agglutiné par l'immun-sérum *suipestifer*, n'est pas suffisamment constante pour servir de caractéristique sérologique au paratyphique C et pour autoriser définitivement sa complète identification avec les bacilles du Hog-choléra. Cette manière de voir, conforme d'ailleurs à l'opinion soutenue récemment par Hayashi, trouverait encore un argument dans le fait qu'après plusieurs repiquages, certaines souches de para C subissent des variations au point de se laisser agglutiner par des immun-sérums primitivement inactifs à leur égard (échantillon de Mackie et Bowen), mais il ne s'agit là que de phénomènes de coagglutination comme le montre l'épreuve de Castellani.

Conclusion.

Les difficultés que l'on éprouve à situer la position du para C dans la nomenclature tiennent essentiellement à ce qu'il fut surtout défini à l'origine par ses caractères sérologiques négatifs vis-à-vis des autres paratyphiques pathogènes pour l'homme, jusqu'alors classés. Une délimitation aussi peu précise de ce groupement risquait, au fur et à mesure des découvertes d'échantillons divers, de lui faire perdre son homogénéité. Entre les microbes primitivement décrits par Uhlenhut et ceux dénommés également para C par Hirschfeld, une comparaison n'a pas été, à notre connaissance, systématiquement poursuivie. Cette absence de contrôle, impossible pendant la guerre, fut d'autant plus regrettable que les conditions dans lesquelles le para C fut isolé en Serbie et en Allemagne ont été très différentes.

Malgré l'absence d'arguments bactériologiques suffisants, il est permis de se demander si le germe décrit par Hirscheld et dont nous venons de retrouver un échantillon en France doit être confondu avec celui isolé par Uhlenhut et si, au nom de la clinique et de l'épidémiologie, on ne peut prévoir une division qui serait confirmée par des recherches ultérieures. C'est également l'opinion émise par Dopter et Sacquépée dans la récente édition de leur traité de bactériologie.

L'avenir dira si, parmi les germes actuellement décrits sous le nom de para C, il ne convient pas d'isoler une race adaptée à l'homme et qui emprunterait désor-

mais aux microbes typho-paratyphiques leur mode habituel de propagation.

C. — ÉTUDES D'INFECTIONS DIVERSES

La peste (avec MM. Teissier et Reilly), article du *Traité de médecine Gilbert-Carnot*, Baillère, éditeur.

Le problème de la peste pulmonaire à propos de l'hypothèse de N. White (avec J. Reilly). *Bulletin médical*, n° 32, 1926.

La prophylaxie sérique de la rougeole et son organisation. *Bulletin médical*, n° 38, 1924.

La prophylaxie de la diphtérie. *Bulletin médical*, n° 32, 1924.

La vaccine, 2e édition. *Traité Sergent*. Maloine, éditeur.

OBSERVATIONS ET RECHERCHES PUBLIÉES DANS DES THÈSES :

L'herpès expérimental humain (*Thèse* de H. Tureau). Legrand, éditeur, Paris, 1924.

Les pleurésies au cours de la scarlatine (*Thèse* de H. Bernard). *Thèse* de Paris, 1925, Arnette, éditeur.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDES DE

DERMATOLOGIE ET DE SYPHILIGRAPHIE

Nous nous bornerons à rapporter ici la liste de nos publications depuis 1923 concernant la dermatologie ou la syphiligraphie.

Les érythrodermies du nourrisson (avec LEGRAIN). *Bulletin médical*, 1924, n° 4.

A propos du strophulus (avec HUET). *Bulletin médical*, 30 avril 1927.

La maladie de Fox-Fordyce (avec LORTAT-JACOB). *Société de dermat. et de syph.*, janvier 1929.

L'allergie dans la syphilis (avec BOUTELIER). *Bulletin médical*, 1924.

A propos de l'hérédité syphilitique unilatérale· *XVIIIe Congrès de médecine*, Nancy, 1925.

Un cas de syphilis gastrique (avec Portret). *Bulletin médical*, juin 1926.

Spina ventosa syphilitique. *Société de dermatologie*, 10 février 1927.

Dr Pierre GASTINEL

TITRES
ET
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARIS
Librairie LOUIS ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne, 2
—
1923

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Pierre GASTINEL

1923

Dr Pierre GASTINEL

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARIS
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne, 2

1923

TITRES

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris (1908).

Docteur en médecine (1913).

Assistant de consultation à St-Louis (1913).

Moniteur de Bactériologie à la Faculté.

Chef de laboratoire à la Faculté (1920).

Chef de clinique des Maladies Infectieuses (1921, 1922, 1923).

Lauréat de la Faculté :

Prix de thèse (1913).

Prix Saintour (1912).

Membre de la Société de dermatologie et de syphiligraphie.

Membre-adjoint de la Société de la tuberculose.

ENSEIGNEMENT

Leçons aux élèves stagiaires à la Clinique de la Faculté (1920-21-22-23).

Leçons aux élèves du Cours supérieur d'hygiène (1922 et 1923).

Leçons au Cours complémentaire de Bactériologie de la Faculté (1920-21-22-23).

Leçons à l'hôpital des Enfants malades (1923. Service du Dr Méry).

TABLE DES MATIÈRES

ARTICLES DE TRAITÉS ET REVUES

La vaccine (in *traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée* de Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix.

Le zona (*même traité*). Avec Reilly.

L'herpès et fièvres herpétiques (*même traité*). Avec Reilly.

La peste. Avec J. Reilly (article à paraître) (in *Traité Gilbert* et *Carnot*).

Les scléroses pulmonaires. Avec Jacob. (*Bulletin médical*, décembre 1911).

A propos de l'hémoclasie. Avec Jacob. (*Bulletin médical*, 1921).

A propos de la cholestérinémie. Avec Jacob. (*Bulletin médical* 1921).

A propos des réactions au benjoin colloïdal, avec Jacob (*Bulletin Médical* 1921).

A propos du livre de M. Nicolle. Les anticorps, les antigènes (*Bulletin médical*, 1921).

La rachicentèse. Avec Ravaut et Velter. (*Œuvre médico-chirurgicale*, n° 60. Paris).

OBSERVATIONS ET RECHERCHES PUBLIÉES DANS DES THÈSES

Contribution à l'étude de la pleurésie syphilitique. A. Nassiboff. (*Thèse de Paris*, 1912).

Des réactions cutanées consécutives à l'injection intradermique de tuberculine et de divers sérums dans les dermatoses de la série des érythèmes. Claude Crozet. (*Thèse Paris*, 1909).

INTRODUCTION

Mes recherches personnelles ont été essentiellement dirigées vers la pathologie infectieuse.

C'est aux inspirations de mon maître le Professeur P. Teissier que je dois surtout l'orientation de mon travail scientifique; depuis 1910 où j'ai été son interne, jusqu'à maintenant, comme chef de laboratoire d'abord et pendant trois ans comme chef de clinique, j'ai pu m'attacher longuement à une série de problèmes posés par l'incomparable diversité d'observations qu'il m'a été donné de recueillir et d'étudier à la Clinique des Maladies Infectieuses de la Faculté.

Parallèlement à cette orientation j'ai été amené du fait de mon Internat et de mon assistance à St-Louis auprès de mon maître le Docteur Thibierge, à m'occuper de dermato-syphiligraphie.

Enfin, comme interne et ensuite comme moniteur de bactériologie au laboratoire de mon maître le Professeur Bezançon, je me suis adonné aux travaux de bactériologie et de technique, m'intéressant particulièrement aux infections tuberculeuses.

J'envisagerai successivement dans cet exposé les chapitres suivants :

1° *Etudes et recherches relatives à la pathologie infectieuse ;*

2° *Etudes et recherches relatives à la dermato-syphiligraphie ;*

3° *Etudes et recherches concernant diverses lésions organiques ou troubles fonctionnels.*

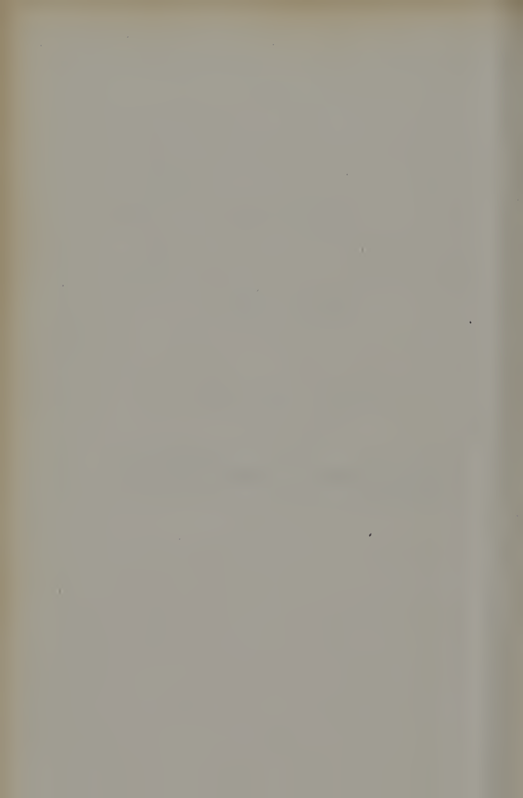
J'envisagerai uniquement dans ces chapitres ce qui constitue des travaux poursuivis d'une façon plus particulièrement prolongée.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES ET RECHERCHES

RELATIVES A LA

PATHOLOGIE INFECTIEUSE



CHAPITRE I

—

RECHERCHES RELATIVES A LA VACCINE ET LA VARIOLE

Des réactions humorales dans la vaccine humaine ou expérimentale et dans la variole. Réaction d'infection. Réaction d'immunité. Avec le Prof. Teissier. (*Acad. des Sciences,* 1912).

Des réactions de fixation dans la vaccine et la variole. Avec le Prof. Teissier. (*Société de Biologie*, juillet 1912).

Des réactions d'infection et d'immunité dans la vaccine et la variole. (*Thèse de Paris*, 1913).

La variolo-vaccine. (*Mémoire pour le prix Saintour*,1913).

Vaccination non tégumentaire chez le lapin. Avec MM. Teissier et Duvoir. (*Société de Biologie,* 13 juillet 1912).

Vaccination expérimentale non tégumentaire chez le lapin (voie sous-cutanée, endoveineuse, péritonéale, digestive). Avec MM. Teissier et Duvoir. (*Journal de physiologie et de Pathologie générale,* 2 mémoires, 5 septembre 1912).

De l'immunité vaccinale passive conférée par les injections intraveineuses de sérum de varioleux. Avec MM. Teissier et Marie. (*Académie des Sciences*, décembre 1912).

Les lésions de revaccination. Les réactions humorales de l'allergie. (*La Médecine*, décembre 1920).

Les réactions humorales de la vaccine. Les rapports avec l'état d'allergie. (*Bulletin médical*, 20 mai 1920).

La vaccine. (*Article* in *Traité de MM. Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix*).

ÉTUDES TECHNIQUES

Dans la suite de mes travaux et de ceux en collaboration avec le professeur Teissier j'ai tout spécialement étudié les réactions humorales de la vaccine humaine ou expérimentale et de la variole.

Après en avoir fixé le caractère, nous avons pu envisager les problèmes principaux suivants :

1° L'infection et l'immunité vaccinale chez l'homme et les réactions humorales de l'état d'allergie ;

2° L'étude de l'infection et de l'immunité dans la vaccine expérimentale par voie cutanée et non tégumentaire.

3° Les réactions sérologiques de la variole ; les rapports humoraux de la variole et de la vaccine;

4° Etude expérimentale de la sérothérapie anti-variolique.

Nous préciserons, dans les paragraphes suivants, les résultats obtenus par cet ensemble de recherches, en décrivant tout d'abord les techniques employées pour la mise en évidence des réactions humorales des sujets vaccinés.

Les anticorps vaccinaux (technique)

Jusqu'à nos recherches et à notre thèse inaugurale les anticorps dans la variole et dans la vaccine n'ont jamais fait l'objet d'une étude spéciale.

Cependant, des recherches antérieures prouvaient nettement qu'à la suite de l'infection vaccinale ou variolique des propriétés nouvelles et immunisantes apparaissent dans le sérum.

La notion, d'ailleurs contestée pendant longtemps, des vaccinations non tégumentaires était déjà un argument prouvant bien que l'immunité de la vaccine n'est pas d'ordre uniquement tissulaire.

Les mémoires de Béclère, Chambon et Ménard, mirent en évidence la possibilité de créer une immunité passive en inoculant à une génisse neuve le sérum d'une génisse immunisée.

Cette observation prouvait nettement l'existence dans le sérum d'animal vacciné, de substances immunisantes d'anticorps vaccinaux.

Une deuxième notion faisait également apparaître comme nécessaire l'existence de propriétés humorales consécutives à une vaccination : à savoir le caractère clinique particulier des lésions de revaccination.

Quant à la nature des anticorps vaccinaux ou mieux, quant à la façon de les mettre en évidence par des réactions in-vitro, nous avions comme point de départ de nos recherches, le mémoire essentiel de Béclère, Chambon-Ménard, décrivant le pouvoir virulicide du sérum d'un sujet vacciné à l'égard du vaccin mis en contact avec lui.

Après avoir vérifié et contrôlé toutes les conclusions de ces auteurs nous avons recherché si on ne pouvait aller plus loin par l'application de techniques nouvelles. Ainsi nous avons été amenés à décrire, pour la première

fois en France, l'existence dans le sérum de sujets vaccinés et de varioleux, de substances sensibilisatrices déviant le complément.

Cette étude avait déjà été tentée en Allemagne par Xylander, Kryloff, en Italie par Casagrandi, mais les enseignements en étaient restés incertains et les conclusions disparates.

La technique de la réaction de déviation n'avait pas été précisée, et surtout aucun des expérimentateurs ne s'était attaché à observer parallèlement la présence des sensibilisatrices, la date d'apparition de la substance anti-virulente, et le moment auquel l'état d'immunité est acquis.

Après de très minutieuses recherches sur la préparation de l'antigène nous avons constamment employé la pulpe fraîche recueillie du 4e au 6e jour de l'éruption sur une génisse vaccinée ; cette récolte fut faite à l'Institut vaccinal de la rue Ballu, grâce à l'extrême complaisance du Dr Fasquelle : cette pulpe servait dans les 4 heures qui suivaient la récolte, elle était finement broyée dans un mortier d'agathe et nous en faisions ensuite une suspension à 1/50 dans le sérum physiologique; après un séjour dans la glacière pendant 3/4 d'heure, le liquide surnageant servait comme antigène pour les réactions.

Le titrage préliminaire était opéré pour chaque expérience et le dispositf était celui de la réaction de Bordet-Wassermann avec sensibilisatrice anti-mouton.

De nombreuses recherches de contrôle ont été instituées pour bien déterminer que les réactions obtenues sont en rapport avec l'existence d'anticorps vaccinaux

et qu'elles ne sont pas déterminées par l'inoculation à l'animal d'albumine hétérogène.

Nous avons déterminé :

a) Que le sérum neuf de lapin, de chien, de singe, de génisse ne dévie jamais spontanément le complément. La déviation n'a jamais eu lieu en présence de la lymphe vaccinale, quand l'animal n'avait pas été vacciné ;

b) Que l'emploi, comme antigène témoin, d'une lymphe obtenue en frictionnant la peau d'un lapin avec de l'huile de croton, ne donne pas la réaction avec le sérum de lapins préalablement inoculés d'une lymphe vaccinale originaire du lapin ;

La réaction ne s'observe pas non plus, quand on substitue à l'antigène vaccinal des produits organiques ou bactériens ;

c) Que la réaction s'obtient avec l'antigène vaccin (vaccin d'origine humaine ou provenant de la génisse ou du lapin) alors que le sérum étudié provient d'un animal immunisé par l'un quelconque de ces vaccins ;

d) Qu'on n'observe aucune réaction de fixation avec le vaccin tué par chauffage et inoculé par voie veineuse ou digestive, alors que les mêmes doses de vaccin, non chauffé, inoculées par les mêmes voies, donnent la réaction ;

e) Que la réaction de fixation ne s'observe que chez un sujet dont le sérum est ou sera antivirulent ;

f) Que la substitution de l'antigène variolique à l'antigène vaccinal donne les mêmes résultats.

La réaction de déviation du complément met donc en

évidence la présence dans le sérum de substances formées à la suite de l'introduction du virus.

Sans vouloir préjuger des rapports pouvant exister entre la variole et la vaccine, cette réaction peut être considérée comme spécifique pour l'antigène vaccinal et variolique.

Ayant ainsi établi la spécificité de la réaction de déviation, nous avons longuement poursuivi l'étude comparative de cette réaction et de celle du pouvoir virulicide, et nous avons abordé les divers problèmes signalés plus haut.

I

L'INFECTION ET L'IMMUNITÉ VACCINALE CHEZ L'HOMME. LES RÉACTIONS HUMORALES DE L'ÉTAT D'ALLERGIE

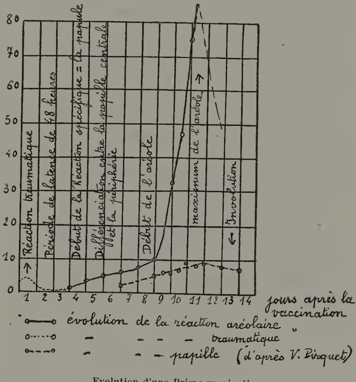
Nous nous sommes efforcés d'établir les relations existant entre les différentes phases évolutives de la lésion vaccinale et les propriétés acquises du sérum du sujet vacciné. D'autre part, nous avons recherché quelle était la traduction humorale de l'état d'allergie.

Nous avons tout d'abord repris l'étude clinique des lésions de première vaccination et de revaccination.

Ainsi nous avons confirmé entièrement les descriptions données par Pirquet et nous n'insisterons pas ici sur l'aspect de la lésion vaccinale de 1re inoculation.

Nous rappellerons seulement que la partie périphérique ou l'aréole apparaît vers le 5e jour et subit un brusque accroissement le 9e jour atteignant son maximum le 11e, pour disparaître ensuite (*voir schéma*). Pendant ce temps, la partie centrale ou papille fait son évolution selon les stades classiques et atteint son maximum au moment même où l'aréole présente son apogée. L'accroissement de l'élément papillaire central

se fait progressivement et ne présente pas le ressaut brusque qui caractérise la soudaine apparition de l'aréole.



Evolution d'une Primo-vaccination

Etude des revaccinations et de l'allergie vaccinale

Les lésions produites par des revaccinations ultérieures sont très différentes des lésions de première vaccination.

Aussi, les anciens auteurs les ont-ils longtemps décrites comme lésions de fausses vacccines.

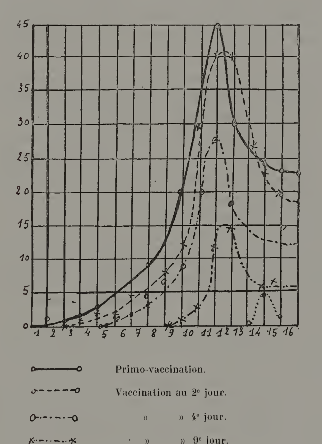
Dans mon article du traité Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonneix, j'ai longuement insisté sur la nécessité d'abandonner cette ancienne description et de désigner sous la dénomination de lésions de revaccination tous les aspects cliniques, même les plus dégradés, qui peuvent être observés à la suite de nouvelles inoculations vaccinales.

Il est hors de doute qu'après une première vaccination immunisatrice il demeure cependant possible de déterminer chez l'individu des réactions vaccinales secondes, offrant des caractères spéciaux. Nous nous bornerons à rappeler les points suivants :

1° Quand on pratique expérimentalement comme nous l'avons réalisé des séries d'insertions vaccinales se succédant quotidiennement pendant l'incubation de la lésion primo-vaccinale, on observe que toutes ces revaccinations secondes, effectuées sur un point quelconque du tégument, offrent simultanément l'apparition de leur aréole ; celle-ci atteint donc son maximum au moment où l'aréole de la première vaccination offre son acmé. Alors que le maximum aréolaire est réalisé le 11e jour pour la lésion vaccinale primaire, il est atteint, au contraire, pour les vaccines secondes, dans un laps de temps régulièrement décroissant.

2° A partir du moment où l'aréole de première vaccination est constituée, la réponse clinique aux vaccinations ultérieures se résume en une papule érythéma-

teuse présentant son acmé dès la fin de la première journée et achevant toute son évolution en 48 heures.



Primo-vaccination.

Vaccination au 2e jour.

» » 4e jour.

» » 9e jour.

» après le maximum aréolaire.

C'est le type de la *réartion précoce* décrite par Pirquet.

3° Si la revaccination est effectuée quelques mois ou

peu d'années après une premiere vaccination on observe une lésion à évolution raccourcie, l'aréole apparaît plus vite que dans la lésion primo-vaccinale, et elle atteint plus précocement son maximum le 6e jour au lieu du 11e jour.

Quant à la papille, elle ne dépasse pas le stade vésiculeux ou bien la pustullation n'est qu'à peine ébauchée. Un tel type caractérise la *réaction dite accélérée.*

4° L'aptitude à réagir au vaccin peut être exagérée par la répétition même des revaccinations ; pratiquant sur mon propre bras des séries d'insertions vaccinales sur un même point, j'ai pu placer cette région en état d'hyper-sensibilité.

L'inoculation du vaccin détermine alors en quelques heures une lésion papulo-érythémateuse qui ne serait obtenue par une première vaccination qu'au bout de 5 à 6 jours. C'est le type des *réactions hyperergiques.*

Ainsi donc l'individu, en état de protection anti-variolique, n'a pas acquis un état réfractaire à l'égard du vaccin ; tout au contraire, il offre des dispositions nouvelles pour réagir plus rapidement à une nouvelle dose de virus vaccinal. Pirquet groupe l'ensemble de ces faits sous le terme général *d'allergie* qui rappelle l'état particulier dans lequel se trouve l'individu vacciné.

L'état humoral du sujet vacciné

Au cours des primo-vaccinations nous avons mis en évidence 2 types de réaction : 1° La réaction de fixation

apparaît vers le 8e jour plus précocement que la propriété anti-virulente, mais elle a toujours une durée très limitée et s'atténue progressivement pour disparaître du 15e au 20e jour. Elle ne dépasse donc pas dans sa durée le cycle évolutif de la lésion vaccinale.

2° La réaction virulicide apparaît vers le 12e jour, au moment où l'aréole est en régression et où disparaît la virulence du vaccin intra-épidermique.

Le pouvoir neutralisant subsiste longtemps après la première vaccination, il dure autant que persiste l'immunité.

Ainsi, nous avons été amenés à décrire deux types de réactions humorales distinctes : l'une, *précoce*, transitoire est contemporaine de l'*état d'infection* vaccinale ; l'autre, plus *tardive*, persistante, s'atténue à mesure que s'épuise la protection anti-variolique, et témoigne de l'*état d'immunité*.

Les réactions humorales de l'état d'allergie

Les données précédentes nous ont amenés à examiner, parallèlement avec les réactions humorales, les caractères objectifs de l'éruption dans la revaccination.

Nous avons observé que lorsque cette dernière évolue selon le mode allergique de la réaction précoce, le sujet présente, dans son sérum, des substances décélables *in vitro* par la recherche de la propriété virulicide.

Nous avons même pu préciser le moment où, après une primo-inoculation, le sujet répond à une seconde insertion de vaccin, selon le type de la réaction précoce :

ce moment est justement celui où la sensibilisatrice déviant le complément a déjà disparu dans le sérum, et où la propriété anti-virulente subsiste seule.

Ainsi, il nous a été possible d'établir un schéma des réactions humorables susceptible d'expliquer l'état d'allergie et qui appuie singulièrement la conception émise par Pirquet.

Cet auteur interprète le phénomène allergique selon une théorie très générale, par le jeu de deux types d'anticorps en proportions différentes ; les uns sont à fonction antitoxique, et disparaissent très vite après la primo-vaccination ; les autres, appelés ergine, sont à fonction bactériolytique et persistent au contraire très longtemps. Ces derniers auraient comme caractéristique de se combiner avec toute nouvelle dose de substance inoculée pour donner naissance à un produit secondaire, toxique, l'*apotoxine*, et qui détermine une réaction clinique immédiate. Les premiers jours après la vaccination, ces deux types d'anticorps coexistent en proportions égales. L'anticorps antitoxique, jouissant de propriétés neutralisantes, empêche l'effet de l'anticorps bactériolytique ; c'est pourquoi la revaccination ne produit souvent qu'une lésion minimale lorsqu'elle est faite aussitôt après une première vaccination. Dans les jours suivants, l'anticorps antitoxique disparaît, et le jeu de la substance bactériolytique peut librement provoquer la réaction clinique précoce.

Enfin, les revaccinations successives excitent localement la formation des anticorps lytiques, ce qui explique l'apparition des réactions *hyperergiques*.

A la conception de Pirquet, prévoyant ainsi deux types d'anticorps, peut donc se superposer la constatation de deux réactions sérologiques distinctes dont l'apparition simultanée et la dissociation ultérieure répondent de façon frappante au schéma théorique. La figure ci-jointe synthétise ce rapprochement.

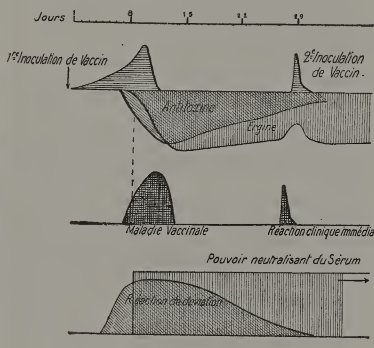


Schéma des anticorps d'après la théorie de V. PIRQUET et comparativement schéma des réactions humorales observées par TEISSIER et GASTINEL.

Nos constatations mettent donc en évidence que le pouvoir neutralisant du sérum est bien la traduction humorale de l'état clinique d'allergie.

Elles prouvent nettement aussi que l'immunité conférée par une primo-vaccination entraîne une sensibilité spéciale vis-à-vis d'une nouvelle insertion vaccinale.

Dès lors, la réaction allergique apparaît comme le double témoignage clinique de cette immunité acquise et de cette sensibilité.

Nous n'avons pas à insister sur l'importance de ces notions qui donnent leur vraie valeur aux aspects les plus dégradés des lésions revaccinales.

Elles traduisent la sensibilité de l'organisme immunisé vis-à-vis du vaccin.

Cette sensibilité conditionne la destruction immédiate de toute nouvelle dose de vaccin inoculé.

En résumé, les lésions de revaccination ne doivent plus être considérées comme un produit dégénéré de la vraie vaccine.

La dénomination de fausse vaccine doit définitivement disparaître.

De telles réactions témoignent tout au contraire et à la fois, de la spécificité du virus vaccinal et de la présence d'anticorps décelables selon le schéma que nous avons donné.

II

ÉTUDE DE L'INFECTION ET DE L'IMMUNITÉ DANS LA VACCINE EXPÉRIMENTALE PAR VOIE CUTANÉE ET NON TÉGUMENTAIRE

Nous avons étudié les réactions humorales offertes par divers animaux vaccinés sur la peau ; à ce point de vue une génisse, un singe, deux chiens et vingt lapins ont été mis en expérience.

Nous avons pu obtenir les mêmes types de réactions que chez l'homme ; la réaction de fixation s'est montrée avec son double caractère précoce et transitoire, elle disparaît lorsque s'installe le pouvoir anti-virulent du sérum.

D'autre part, une longue série de recherches a été réalisée pour étudier les réactions humorales dans la vaccine non tégumentaire.

Pour cela, nous avons tout d'abord précisé l'influence de l'introduction par voies non tégumentaires du virus vaccin sur l'immunisation vaccinale dont la réalité, le degré ou la valeur restaient encore controversés.

Les lapins recevaient le vaccin par la voie sous cutanée et intra-veineuse déjà employées par un certain nom-

bre d'expérimentateurs, mais nous avons surtout eu recours à la voie digestive, peu étudiée jusqu'à nous, et à la voie péritonéale qui nous paraît n'avoir jamais été utilisée.

L'immunité était appréciée par la recherche virulicide du sérum et de l'état réfractaire de l'animal ainsi inoculé vis-à-vis de la réinoculation vaccinale d'épreuve.

Voici les résultats :

Voie sous-cutanée :

Nos expériences ont porté sur 11 lapins, huit ont été immunisés totalement, trois incomplètement. Cette immunité a été réalisée par des doses plus faibles que celles employées par MM. Kelsch, Camus et Tanon. A doses sensiblement égales, l'immunisation semblait plus facilement obtenue par la méthode des inoculations fractionnées que par l'inoculation unique.

Voie endo-veineuse. — Nos expériences ont porté sur onze lapins, sur lesquels dix acquirent l'immunité absolue. Quatre avaient reçu une seule injection de 2 c. c. de vaccin dilué à 1 o/o. Au sixième jour, leur sérum ne possédait aucun pouvoir virulicide ; au quinzième jour, il détruisait complètement le vaccin et l'animal était devenu réfractaire à la vaccination épidermique. Six autres lapins reçurent des doses plus faibles,mais répétées ; nous avons constaté que deux étaient immunisés après cinq injections d'un c. c. d'une solution de vaccin à 1 o/o ; un, après neuf injections d'un 1/2 c. c. d'une solution de vaccin à 1 p. 200 et trois, après quatorze injections d'un 1/2 c. c. d'une dilution de vaccin à 1 p. 300. Sur un seul lapin qui n'avait reçu qu'une injec-

tion de 1 c. c. de vaccin à 1 o/o, l'immunité fut à peine ébauchée.

Voie péritonéale. — Nos expériences ont porté sur trente-huit lapins ; vingt-quatre furent inoculés par la méthode des sacs de collodion ; quatorze par la méthode directe (introduction par le trocart).

A) *Méthode des sacs de collodion.* — Douze lapins reçurent environ 0 gr. 36 de pulpe glycérinée ; six, 0 gr. 18 ; ils furent immunisés entre le quinzième et le vingtième jour. Six reçurent de faibles doses, trois, 2 c. c. 5 et trois, 1 c. c. 5 d'une dilution vaccinale à 1 o/o ; leur immunisation fut à peine ébauchée.

B) *Méthode directe.* — Quatre lapins reçurent 2 c. c. d'une dilution vaccinale à 1 o/o, leur immunité commença à se constituer vers le quatorzième jour et fut totale vers le vingt-huitième jour. A ce moment, leur sérum avait un pouvoir virulicide absolu, la réinoculation vaccinale épidermique fut négative. Les autres lapins inoculés à dose plus forte (0 gr. 36 de pulpe glycérinée) furent immunisés de façon précoce. Sur deux de ces animaux elle débuta vers les troisième et quatrième jours, mais, malgré l'absence de toute lésion épidermique apparente, il reste possible qu'il y ait eu par la face profonde, en dépit des précautions minutieuses, inoculation dermique.

Voie digestive. — Nos expériences ont porté sur vingt et un lapins qui reçurent par la voie œsophagienne des doses fortes de pulpe vaccinale glycérinée diluée dans du sérum physiologique : 1 gr. à 1 gr. 80 de pulpe, en moyenne 1 gr. 20.

La quantité de vaccin ne nous a pas paru modifier sensiblement le moment d'apparition ou le degré de l'immunité. En dépit de ces fortes doses, l'immunité a été tardive et réalisée seulement vers le 24e jour ; à l'exception de deux cas, elle faisait défaut au 12e jour. Il nous a même semblé qu'à ce moment les animaux présentaient au contraire une sensibilité plus grande à la vaccination d'épreuve ; que leur sérum possédait vis-à-vis du vaccin une action activante. Cette constatation, spéciale aux inoculations par voie digestive, et dont nous ne voudrions exagérer l'importance, peut-être rapprochée des phénomènes d'hypersenbilité observés dans diverses infections (expérimentales ou cliniques) comme stade préliminaire de l'immunité.

Conclusions. — L'immunité par la *voie sous-cutanée* a été obtenue de façon constante par des doses sensiblement plus faibles que celles employées jusqu'ici (expériences de MM. Kelsch, Camus, Tanon). Par la *voie veineuse*, l'immunisation est relativement assez précoce et pour ainsi dire constante, même à doses faibles. L'inoculation du vaccin dans la *cavité péritonéale* peut également conférer l'immunité : tardivement et à doses plus fortes par la méthode des sacs de collodion, de façon plus précoce et semble-t-il plus active par la méthode directe, peut-être moins exacte que la précédente. Par la *voie digestive*, l'immunisation est toujours tardive, exige les doses les plus fortes et paraît précédée d'un état transitoire d'hypersensibilisation.

D'une façon générale, à doses sensiblement égales, la

méthode des doses fractionnées paraît plus active que la méthode de la dose unique.

De ces expériences, il ressort en définitive qu'il est possible de conférer l'immunité vaccinale, et une immunité durable, par toute autre voie que la voie épidermique. Cette immunité est toutefois, à l'exception d'un petit nombre de faits, plus lente à se produire, moins régulièrement constante, et exige des doses plus fortes.

Dans une deuxième série d'expériences nous avons étudié, le caractère des réactions humorales chez les lapins vaccinés par voie non tégumentaire : 42 lapins ont été inoculés par voie *sous-cutanée*, par voie *endoveineuse*, par voie *digestive*, par voie *péritonéale*.

Dans tous les cas, les faits ont été superposables ; la réaction de déviation apparaît précocement alors que le sérum n'est pas encore anti-virulent et elle disparaît quand l'immunité est définitivement acquise.

La production des sensibilisatrices déviant le complément se produit donc quel que soit le mode de vaccination de l'animal et, de ce fait, permet encore d'affirmer la réalité des vaccinations non tégumentaires.

III

LES RÉACTIONS SÉROLOGIQUES DE LA VARIOLE LES RAPPORTS HUMORAUX DE LA VACCINE ET DE LA VARIOLE

J'ai pu étudier dans le service du Professeur Teissier, 36 cas de variole qui m'ont permis de préciser les réactions humorales de ces malades.

1° *Pouvoir viruliclde* :

Le sérum des varioleux présente un pouvoir anti-virulent vis-à-vis du vaccin, ainsi que MM. Béclère et ses collaborateurs l'avaient signalé ;

Ce pouvoir apparaît dès le stade des vésico-pustules ;

2° *Réactions de fixation* :

Nous avons appliqué à la variole la technique décrite pour la vaccine en employant comme antigène, soit de la lymphe, soit des croûtes varioliques, d'autre part pour nos 12 premières observations nous avons en même temps employé de la lymphe vaccinale comme antigène.

La réaction de fixation a toujours été observée avec la plus grande netteté dans tous nos cas, sauf 3. *(Voir tableau).*

Elle apparaît au stade des vésico pustules, mais bien-

RÉACTION ET FIXATION DANS LA VARIOLE

Le Séro-diagnostic de la Variole

PREMIÈRE SÉRIE

Numéros des Observations	Stade des vésicopustules	Stade de suppuration début de dessiccation	Fin de la dessiccation début de la desquamation	Fin de la desquamation 30e j.
I	—	+ + + +		
II	— + +	+ + + +	+ + —	— —
III		+ + + +	Mort	
IV	— + +	+ + + +		— —
V	+ —	Mort		
VI	— + ?	+ + + +	+ +	— —
VII		+ + +	+ + —	+ —
VIII	+ + + +	+ + + +		+ —
IX	+ + + +	+ + + +		+ —
X	+ + + +	+ + + +		+ + —
XI	+ + + +	+ + + +		+ + —
XII	+ ? + ?		+ + —	
XIII	— —	+ + + ?		

Les signes supérieurs représentent les résultats obtenus avec l'antigène vaccinal ; les inférieurs représentent ceux obtenus avec l'antigène variolique.

+ + : Réaction et fixation positive dans les 3 tubes.
+- : Réaction positive dans 2 tubes sur 3.
— : Réaction négative.
? : Réaction douteuse.

Le Séro-diagnostic de la Variole

DEUXIÈME SÉRIE

Numéros des Observations	Stade des vésicopustules	Stade de suppuration début de dessication	Fin de dessication début de desquamation	Fin de desquamation 30e j.	Aprés la desquamation 40e j.
XIV		?	+	+	
XV		+ +		—	
XVI	+	+ +	+ +	—	
XVII		+ +	+ +	+ +	—
XVIII			+ +	+ +	—
XIX			+ +	+	—
XX			+ +	—	
XXI					—
XXII	—	—	Mort		
XXIII	—	+	+	—	—
XXIV			+ +	+ ?	
XXV		—	+ +	+	
XXVI	+ +	+ +	+ +	+	+ (— 60e j.)
XXVII	+ +		—		
XXVIII	— ?	+ +	+ +	+	
XXIX	+	+ +	+	+	
XXX	—	Mort			
XXXI	+ +	+ +	+ +	—	
XXXII		+	+	—	
XXXIII	+	+ +	+		
XXXIV	—	+ +		—	
XXXV	+	+		—	
XXXVI				+	

Les Réactions de fixation n'ont été faites qu'avec l'antigêne variolique.
+ + : Réaction positive dans les 3 tubes de la Réaction.
+ : Réaction positive des 2 tubes.
? : Réaction douteuse.
— : Réaction négative.

tôt elle s'atténue en même temps que l'infection variolique s'éteint et elle disparaît vers le 30e jour. On retrouve donc ici, la très courte évolution de la réaction qui suit le cycle infectieux de la maladie.

Nous avons noté au cours de nos expériences que la réaction produite avec l'antigène vaccinal peut persister plus longtemps qu'avec l'antigène variolique.

La possibilité d'obtenir avec l'un ou l'autre de ces antigènes des déviations complémentaires constitue une véritable méthode de *séro-diagnostic* de la variole.

Enfin elle pose sur un nouveau terrain les rapports de la variole et de la vaccine.

Rien n'autorise à déduire de nos constatations l'identité de ces deux virus ; ce fait rentre simplement dans le cadre des co-fixations déterminées par des antigènes de même groupe.

IV

ETUDE EXPÉRIMENTALE DE LA SÉROTHÉRAPIE ANTI-VARIOLIQUE

A la suite de tentatives de sérothérapie anti-variolique publiées par MM. Teissier et Marie, j'ai entrepris, avec ces auteurs, des recherches pour préciser les bases de cette méthode thérapeutique et nous avons envisagé l'influence du sérum d'un varioleux sur la maladie vaccinale expérimentale du lapin.

Il résulte de nos recherches :

1° Que la vaccination peut être modifiée à la suite de l'injection d'une seule dose de 6 cc. de sérum variolique, lorsqu'elle est pratiquée dans les 2 à 5 jours qui suivent cette injection ;

2° Quand la vaccination précède la sérothérapie, celle-ci ne semble avoir d'effet que lorsqu'elle est réalisée dans les 48 heures qui suivent la vaccination ;

3° Que le sérum variolique le plus apte à conférer l'immunité passive doit provenir d'un sujet convalescent ou guéri.

Il doit être recueilli au moment où l'on ne peut plus y déceler des sensibilisatrices déviant le complément.

Nous avons montré enfin, que le sérum de l'animal, passivement immunisé,par injection de sérum variolique acquiert des propriétés anti-virulentes vis-à-vis du vaccin.

CONCLUSIONS

Nous résumerons l'ensemble de ces recherches dans les conclusions suivantes :

I. — Le sérum d'un animal soumis à la vaccination par la voie cutanée ou non tégumentaire (voie *sous-cutanée, péritonéale, digestive, endoveineuse*) acquiert des propriétés nouvelles.

Ces propriétés témoignent de l'activité et de la réalité des vaccinations faites en dehors de l'acte épidémique.

Elles se caractérisent :

a) par la présence des substances sensibilisatrices, déviant le complément vis-à-vis d'un antigène vaccinal ou variolique.

b) par l'existence du pouvoir neutralisant du sérum vis-à-vis du vaccin.

II. — La réaction de fixation est précoce, elle a toujours une durée limitée.

L'action anti-virulente du sérum, parfois plus tardive, se prolonge longtemps.

III. — Les mêmes propriétés acquises se retrouvent, avec les mêmes caractères, dans le sérum des varioleux.

IV. — Les antigènes, vaccinal ou variolique, obtenus selon la technique que nous avons précisée, peuvent être

substitués l'un à l'autre dans la recherche des substances sensibilisatrices qui apparaissent au cours de la vaccine et de la variole. Cette substitution témoigne d'une spécificité « de groupe » et on ne peut en déduire l'identité des deux antigènes.

V. — Une signification différente doit être attribuée à chacune des réactions décélables in-vitro, dans le sérum d'un sujet vacciné ou varioleux : la réaction de fixation caractérise *l'état d'infection* vaccinale ou variolique. L'action virulicide du sérum traduisant *l'état de protection*, répond à la période d'immunité ou mieux d'allergie.

VI. — L'injection du sérum d'un varioleux à un animal neuf, le rend réfractaire à une vaccination ultérieure. Si cette injection est pratiquée immédiatement après la vaccination, elle empêche ou modifie l'éruption vaccinale.

Le sérum des varioleux a une action d'autant plus accusée qu'il est recueilli au moment où, la réaction de fixation disparaissant, il est seulement virulicide.

Le sérum de l'animal passivement immunisé acquiert des propriétés anti-virulentes.

Ces cônstatations permettent de déduire :

a) que la réaction de fixation, étudiée dans une maladie dont le cycle infectieux est nettement délimité, est la preuve d'un état actuel d'infection.

b) que les propriétés anti-virulentes d'un sérum ne sont pas fonction de sa richesse en substances sensibilisatrices.

c) que le phénomène clinique de la « réaction précoce » témoigne non seulement d'un état allergique, mais encore d'un état de protection vaccinale.

d) que la réaction des revaccinations sous leurs diverses formes, même les plus dégradées, sont d'authentiques réactions vaccinales.

e) que la réaction de fixation, obtenue par l'emploi comme antigène des croûtes varioliques conservées, réalise une formule précise de *sérodiagnostic* de la variole.

CHAPITRE II

—

ÉTUDES SUR L'HERPÈS

L'unité des herpès. Avec MM. Teissier et J. Reilly. (*Société de Biologie*, 14 janvier 1922).

Transmission de l'herpès au rat blanc. Avec MM. Teissier et Reilly. (*Société de Biologie*, 14 janvier 1922).

L'inoculabilité de l'herpès. Auto et hétéro-inoculation. Avec MM. Teissier et Reilly. (*Société de Biologie, Gazette des Hôpitaux*, 22 juillet 1922).

L'inoculabilité de l'herpès chez les encéphalitiques. Avec MM. Teissier et Reilly. (*Société de Biologie*, 3 fév. 1923).

L'herpès et fièvres herpétiques Avec M. Reilly. (*Article* in *Traité de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix*).

Les belles recherches de Loëvenstein, Doërr, Blanc, Caminopétros, celles de Levaditi, Harvier et Nicolau ont ouvert un chapitre nouveau dans l'étude de l'herpès.

Leurs recherches ont été surtout d'ordre expérimental.

Nous avons entrepris des travaux sur la question des herpès, mais en l'envisageant surtout du point de vue de la pathologie humaine.

L'unité des herpès

La présence d'un virus kératogène dans les vésicules d'herpès étant définitivement établie par les expériences des auteurs précités, nous nous sommes demandés si l'herpès dit symptomatique, c'est-à-dire survenant au cours des différentes infections, était de même nature et relevait d'un virus ayant les mêmes propriétés que celui de l'herpès dit spontané.

Pour répondre à cette question, les expériences suivantes ont été réalisées :

Tout d'abord nous avons confirmé l'existence du virus kératogène dans les herpès spontanés ; nous avons retrouvé tous les caractères décrits à la lésion cornéenne du lapin, consécutive à l'inoculation du liquide herpétique ; de même beaucoup de nos animaux ont été secondairement atteints d'encéphalite, ainsi que les auteurs déjà cités l'ont rapporté.

Partant de ces notions bien établies, nous avons étudié de nombreux malades offrant, au cours de diverses déterminations infectieuses, des efflorescences herpétiques sur la face.

Prélevant le liquide des vésicules, des scarifications ont été faites sur la cornée de lapin ; voici, résumés, quelques résultats obtenus :

1° Herpès au cours d'une méningite cerébro-spinale à

méningocoques A. L'inoculation cornéenne est suivie, deux jours après, d'une kératite typique ;

2° Herpès au cours d'une pneumonie franche aiguë, l'inoculation détermine une kératite en 48 heures.

3° Herpès au cours d'une angine diphtérique, les scarifications cornéennes sont suivies de kératite puis de phénomènes encéphaliques qui tuent l'animal en 8 jours;

4° Herpès au cours d'état grippal. L'inoculation oculaire détermine une kératite suivie d'encéphalite ;

5° Herpès au cours d'un ictère infectieux, le passage à la cornée détermine une kératite et une encéphalite ;

6° Herpès au cours d'angine érythémateuse, l'inoculation cornéenne provoque une kératite ;

7° Herpès survenant chez un malade atteint de syphilis secondaire à manifestations multiples, l'inoculation est suivie de kératite et d'encéphalite;

8° Herpès au cours des oreillons, les inoculations déterminent une kérato-conjonctivite.

Le cerveau des lapins ayant succombé à des phénomènes encéphaliques étant, à son tour, inoculé sur une cornée de lapin, reproduit expérimentalement une nouvelle kératite de passage ; d'autre part, les coupes histologiques de ces cerveaux ont montré la présence d'infiltrats périvasculaires dans la région méso-céphalique.

De nombreuses recherches de contrôle nous ont montré que toute tentative de production de kératite chez le lapin échoue, en inoculant le contenu des vésicules de zona, de varicelle, d'érythème polymorphe.

Nous avons recherché si l'apparition d'herpès chez un malade au cours d'une infection était sous la dépen-

dance ou non de l'existence préalable du virus kératogène salivaire : dans les 3 cas suivants où il fut systématiquement recherché (herpès au cours d'un ictère infectieux, au cours d'une angine diphtérique, et enfin d un état grippal) la salive ne contenait pas de virus. Il serait intéressant de délimiter le cadre des angines dites herpétiques par la mise en évidence du virus kératogène dans l'exsudat amygdalien. Mais les conclusions sont soumises à caution du fait du virus salivaire qui peut être normalement trouvé. Dans un cas sur trois, l'exsudat amygdalien a reproduit une kératite très nette sans encéphalite, mais il est impossible d'affirmer si ce virus est la cause de l'angine ou l'hôte de la salive.

En résumé, les faits rapportés montrent que toute différenciation entre les herpès dits spontanés et les herpès dits symptomatiques ne peut être maintenue, à en juger par le même résultat des inoculations sur la cornée du lapin. L'apparition des vésicules d'herpès au cours de différentes maladies infectieuses, devrait donc être considérée comme une véritable complication, c'est-à-dire comme un état morbide surajouté et relevant d'une autre cause, en l'espèce du virus herpétique.

Il resterait à déterminer pourquoi certaines infections, telles la pneumonie et la méningite cérébro-spinale, s'accompagnent le plus souvent de manifestations herpétiques, contrairement à d'autres maladies, en particulier celles que l'on considère généralement comme dues à un virus filtrant (scarlatine, variole, varicelle, etc.), dans lesquelles il est vraiment exceptionnel de noter la présence de vésicules herpétiques.

Inoculabilité de l'herpès

Ayant ainsi établi la présence du virus kératogène dans les vésicules d'herpès quelles que soient leurs conditions d'apparition, il devenait intéressant d'aborder la question controversée de l'inoculation de l'herpès.

On sait en effet que l'inoculabilité de cette curieuse affection a été admise par Vidal, Evans, Douaud, qu'elle a été mise en doute par MM. Fournier, Brocq, qu'elle est niée enfin par M. Darier.

On pouvait, en effet, suspecter la légitimité des lésions obtenues.

La question devait être reprise sur des bases nouvelles à la faveur de la réaction expérimentale sur la cornée du lapin.

Nos observations ont porté sur des malades atteints soit d'herpès dit spontané, soit d'herpès survenant au cours de diverses maladies infectieuses.

Le contenu de la vésicule était inoculé par légère scarification au niveau du bras, soit au porteur, soit à d'autres sujets.

La légitimité de la réinoculation était établie par l'inoculation de la lésion obtenue à la cornée du lapin ou du rat blanc.

Voici, schématiquement, les résultats obtenus :

1° L'auto-inoculation a été positive 13 fois, négative 3 fois ; la lésion expérimentale apparaît au 2e jour, elle est constituée par des vésicules reproduisant le type initial, mais de dimensions généralement plus petites ;

quelquefois elles sont groupées en semis le long du trait de scarification.

2° L'hétéro-inoculation est également possible, elle le fut 7 fois.

3° La lésion de réinoculation est, à son tour, auto-inoculable en série. Chez certains sujets, nous avons pu suivre la reproduction jusqu'au 7e passage (expérience suspendue à ce moment). Mais le plus souvent, la lésion cesse d'être inoculable à partir du 2e ou 3e passage. A ce moment, l'inoculation détermine seulement une simple rougeur papuleuse, sans vésiculation, mais qui contient cependant le virus kératogène, à en juger par la reproduction expérimentale sur l'œil du lapin ; ces passages en série ont été réalisés 6 fois contre 2.

4° Les résultats positifs que nous avons observés, ont été notés lorsque le prélèvement du contenu vésiculaire était effectué au début de l'éruption herpétique, de préférence le 2e jour.

5° Quand le malade présente des efflorescences successives de vésicules, il arrive que les inoculations, positives d'abord, deviennent par la suite négatives.

6° Dans les cas où il n'a pas été possible d'obtenir la réinoculation herpétique, le virus n'en existait pas moins dans les vésicules, à en juger d'après le critérium expérimental.

7° Le pourcentage élevé de nos résulats positifs semble être expliqué par le fait que les malades observés au cours des mois d'octobre et novembre, période pendant laquelle les éruptions d'herpès sont tout particulièrement fréquentes, et prennent quelquefois l'allure de la

véritable fièvre herpétique (angine, éruption, température).

Convient-il, pour expliquer cette fréquence, d'invoquer des conditions épidémiologiques particulières, parmi lesquelles notamment, l'exaltation du virus ? Nous nous contentons de mentionner le fait.

8° Les tentatives de reproduction expérimentale de l'herpès, par inoculation cutanée à 6 sujets du produit de grattage de la kératite herpétique du lapin, ont constamment échoué.

9° Parallèlement à ces recherches, des auto-inoculations de contrôle nombreuses ont été pratiquées avec le zona, la varicelle, les vésicules d'eczéma, les bulles d'érythème polymorphe ; elles sont restées toujours négatives.

Herpès et encéphalite

Il était logique de se demander si l'inoculation de l'herpès pouvait être réalisée chez des sujets atteint d'affections à types divers. N'existe-t-il pas des états réfractaires à l'évolution expérimentale du virus herpétique ?

A ce point de vue nos recherches ont porté particulièrement sur les sujets frappés d'encéphalite léthargique.

Devant les constatations de Doërr et Schnabel, Levaditi et Harvier qui aboutissent à l'identité du virus herpétique et de celui de l'encéphalite, il était intéressant d'étudier la réceptivité des encéphalitiques à l'herpès expérimental.

On sait que M. Netter a rapporté plusieurs statistiques établissant l'extrême rareté des éruptions d'herpès au

cours des encéphalites : 2 fois sur 180 cas ; 1 fois sur 223, d'après la statistique de Mac-Nalty.

Cette rareté semblerait être interprétée comme l'indice d'un état réfractaire de la peau chez ces malades.

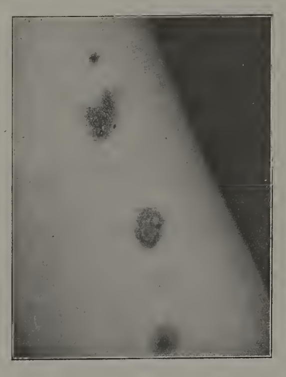
Pour juger de la question, nous rapportons brièvement les faits suivants :

Chez 7 sujets atteints d'encéphalite de types divers (formes myocloniques et formes oculo-léthargiques) et à toutes les périodes de la maladie — du 5ᵉ au 33ᵉ jour — nous avons pratiqué l'inoculation d'un virus herpétique humain par scarification au niveau du bras. Le contrôle des résultats obtenus était effectué par un passage sur la cornée du lapin.

Tous les malades ont réagi à l'inoculation par une efflorescence de vésicules herpétiques des plus typiques. Des auto-inoculations ont été faites pendant le cours de la maladie et chacune d'elles a déterminé une nouvelle apparition de vésicules. Il a été possible de réaliser jusqu'à 4 et 5 passages successifs (recherches interrompues à ce moment). Nous avons été frappés par l'abondance, dans la majorité des cas, des vésicules d'herpès expérimental, aussi bien à la première inoculation qu'aux passages ultérieurs.

Dans un cas, chez une femme atteinte d'une forme myoclonique sévère, nous avons obtenu une réaction d'une exceptionnelle intensité et dont l'analogue n'a jamais été observée dans nos recherches antérieures sur l'inoculabilité de l'herpès. Elle s'est caractérisée par l'apparition précoce d'une large aréole érythémateuse au milieu de laquelle se détachaient quelques vésicules de

dimensions réduites. Cette aréole a persisté durant toute l'évolution des vésicules qui, devenues très volumineuses, ont conflué, formant un placard à contours polycycliques.

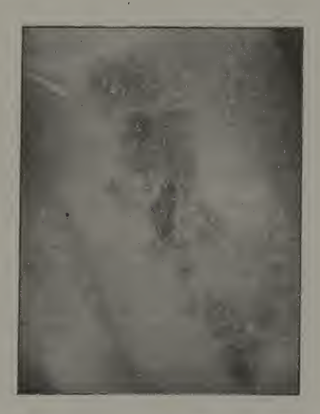


Lésions d'herpès expérimental. Passages successifs sur le bras.
(Le sujet étant atteint d'encéphalite)

De ces faits, il résulte que :

1° Au cours de l'encéphalite épidémique et à toutes les périodes de son évolution, le tégument demeure

réceptif à l'inoculation et au passage en série du-virus herpétique.



Herpès expérimental. Réinoculation par passages successifs chez une malade atteinte d'encéphalite léthargique

2° La réceptivité au virus herpétique peut même chez certains sujets être tout particulièrement exagérée, engendrant une réaction précoce et hyperémique qui rappelle les phénomènes d'hypersensibilité.

Dans la conception de l'identité des virus herpétique et encéphalitique, il conviendrait donc d'admettre que chez l'homme, une atteinte du névraxe ne confère aucune immunité au tégument.

Transmission de l'herpès au rat blanc

Au cours de nos études sur l'herpès nous avons été amenés à rechercher si le rat blanc n'était pas susceptible d'être infecté par le virus herpétique.

A ce point de vue nous avons employé le virus d'origine directe ou de provenance expérimentale, soit de la cornée du lapin, soit du mésocéphale de cet animal mort d'encéphalite.

Nous rapportons les protocoles suivants :

1° *Transmission d'herpès d'origine humaine* : *a*) herpès labial spontané, inoculé le 25 novembre sur la cornée d'un rat blanc ; le 29, kératite légère, pas de phénomène clinique ; l'animal est trouvé mort le 6 décembre. Prélèvement du cerveau pour des passages ultérieurs ; *b*) herpès labial au cours d'une pneumonie, inoculé le 16 décembre, kératite très légère, mais mort de l'animal le 22.

2° *Transmission d'herpès d'origine expérimentale* : *a*) un prélèvement de la kératite d'un lapin, provenant de l'inoculation d'herpès humain, est porté sur l'œil d'un rat blanc le 30 octobre. Pas de kératite apparente. Mort de l'animal le 7 novembre. Prélèvement du cerveau pour des passages ultérieurs ; *b*) une émulsion du cerveau

d'un lapin mort d'encéphalite, suite de kératite herpétique, est inoculée sur la cornée d'un lapin et sur celle d'un rat blanc le 15 novembre. Le lapin meurt le 23 novembre avec les lésions habituelles d'encéphalite. Le rat blanc ne présente pas de kératite, mais il succombe le 22 novembre. Son cerveau est prélevé pour passages ultérieurs.

3° *Présence du virus herpétique dans le cerveau du rat blanc*. Dans toutes nos expériences où le rat blanc succombait aux inoculations cornéennes d'herpès dans les délais ci-dessus mentionnés, nous avons pu mettre en évidence le virus herpétique par passage de ce virus en série chez le lapin et reproduire, chez cet animal, la kératite spécifique.

a) Un prélèvement de kératite, déterminée chez le lapin par l'inoculation d'herpès labial, est inoculé à un rat blanc ; il meurt en 7 jours sans avoir présenté de kératite nette. Son cerveau est prélevé, émulsionné dans le sérum physiologique et une inoculation est faite, le 7 novembre, à la cornée du lapin. Ce dernier présente une kératite le 9 novembre. Il meurt le 15 avec des phénomènes d'encéphalite ; le mésocéphale prélevé, émulsionné, est inoculé à nouveau, le même jour sur la cornée d'un lapin qui présente une kératite le 18 novembre et meurt d'encéphalite le 23 novembre.

b) un prélèvement d'encéphalite de passage chez le lapin inoculé sur la cornée d'un rat blanc le 15 novembre ; cet animal ne présente pas de kératite, mais il meurt le 22. Son cerveau émulsionné est porté sur la

cornée du lapin qui offre une kératite le 24 novembre, mais l'animal survit.

Enfin, il est possible de transmettre en série le virus encéphalitique du rat à un autre rat blanc, par inoculation cornéenne. Ce nouvel animal, après kératite, meurt dans un délai plus ou moins long avec quelquefois des phénomènes de parésie du train postérieur.

4° *Voies d'infection* : nous avons obtenu l'infection du rat blanc par l'inoculation cornéenne dans chacune de nos expériences, sauf dans un cas ; mais nous avons toujours échoué en essayant la voie péritonéale et la voie nerveuse périphérique, par injection du virus dans le nerf sciatique. Nous n'avons pas étudié la voie intracérébrale ni la voie méningée.

En résumé, le rat blanc est réceptif pour le virus herpétique ; l'inoculation cornéenne détermine souvent une kératite, mais toujours légère et passagère, très différente de celle présentée par le lapin. Cette kératite peut même manquer et cependant l'infection des centres nerveux peut être réalisée ; l'encéphalite du rat blanc est bien déterminée par le virus herpétique ; elle est susceptible de reproduire une kératite chez le lapin avec encéphalite consécutive ; elle est également, et en série, réinoculable au rat.

Nos recherches sur l'herpès ont donc mis en évidence les points suivants :

1° L'unité des herpès ;

2° L'inoculabilité des lésions herpétiques qui sont non

seulement auto mais hétéro-inoculables en série. Ce fait est désormais indiscutable.

Au bout d'un certain nombre de passages, il devient impossible de redéterminer, au moins temporairement, une lésion herpétique. Des expériences en cours sont destinées à rechercher si des lésions d'herpès reproduites en série créent une immunité tégumentaire locale ou générale.

3° L'inoculabilité de l'herpès peut être réalisée au cours de l'encéphalite léthargique et il faut donc admettre, dans l'hypothèse de l'unité des virus herpétique et encéphalitiques, que l'atteinte du névraxe ne détermine aucune immunité de la peau.

4° Le rat blanc est susceptible d'être infecté par l'herpès humain ou expérimental et, fait curieux, la kératite peut même manquer et cependant l'infection des centres nerveux peut être réalisée. Il est donc possible d'envisager le rat blanc comme un réservoir de virus.

CHAPITRE III

—

ÉTUDES SUR LA PESTE BUBONIQUE

Remarque sur l'épidémie de peste observée à Claude Bernard. Avec MM. Teissier et Tanon. (*Société médicale des Hôpitaux*, 11 février 1921).

Valeur de l'hémoculture de la peste bubonique. Fréquence de la bacillémie pesteuse. Avec MM. Teissier, Tanon et Reilly. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 11 février 1921).

Endocardite à bacille de Yersin. Avec MM. Teissier et Reilly. *Société Médicale des Hôpitaux*, juillet 1921).

Documents anatomo-pathologiques sur la peste bubonique. Avec MM. Teissier et Reilly. (*Journal de physiologie et de pathologie générale*, 2 mémoires, avril 1923).

La peste. *Article pour le Traité Gilbert et Carnot.* Avec M. Reilly (à paraître).

L'épidémie de peste qui a débuté à Paris, en juillet 1920, a été particulièrement suivie à la Clinique des Maladies Infectieuses, choisie pour recevoir tous les cas suspects de la région parisienne.

Nos études ont été d'ordre clinique, bactériologique et anatomo-pathologique.

REMARQUES CLINIQUES SUR L'ÉPIDÉMIE DE PESTE

Nous résumerons nos observations en tant que celles-ci apportent une documentation nouvelle.



Comme toutes les épidémies qui ont pour point de départ les centres de chiffonnage situés aux confins des grandes villes, la maladie a ceinturé Paris, avant de se manifester dans Paris même.

A en juger par les malades que nous avons reçus à la Clinique des Maladies Infectieuses, elle a été plutôt bénigne, bien que, d'août à septembre 1921, les formes graves ou de moyenne intensité aient été plus nombreuses que les formes frustes, celles-ci étant devenues plus fréquentes de septembre à décembre. L'intérêt de ces formes frustes, souvent ambulatoires, est déjà primordial au point de vue épidémiologique, car, souvent méconnues, elles sont susceptibles de favoriser la dissémination de la maladie ; il l'est également au point de vue thérapeutique, car certaines de ces formes sont d'une interprétation difficile.

Le nombre des cas reçus à l'hôpital Claude-Bernard a

été de 73. Sur ces 73 cas, 23 ne présentaient ni l'aspect clinique, ni les réactions de laboratoire permettant de les rattacher à la peste. Cinquante répondaient cliniquement et bactériologiquement à cette maladie. Il s'agissait dans tous les cas de peste bubonique ; nous n'avons, en effet, observé aucun cas de peste pulmonaire primitive. Huit de nos malades succombèrent.

En dehors de ces 8 cas que nous n'avons eu d'ailleurs que quelques heures dans le service, et qui n'ont pu, de ce fait, être traités, tous les autres ont guéri. Ils se décomposent ainsi :

Six formes graves avec bubon volumineux et douloureux ; température à 40° ou au-dessus ; phénomènes généraux d'emblée très marqués ; pâleur, prostration et délire.

19 formes moyennes ; température entre 39 et 40° ; phénomènes généraux moins graves, au début ; bubon douloureux.

Dix-sept formes bénignes, le plus souvent du type ambulatoire, dans lesquelles les symptômes généraux manquaient au début, ou étaient réduits au minimum (céphalée, courbature, vertiges, état nauséeux). La température ne dépassait pas 37°5 ou 38° ; le bubon était peu douloureux.

Laissant de côté tout ce qui est conforme aux données classiques, nous voudrions seulement mettre en lumière les caractères cliniques du bubon, les quelques renseignements que l'on peut tirer, notamment de l'examen systématique de la pression artérielle, de certaines réactions viscérales, de l'analyse des urines, et aussi l'effica-

cité remarquable du traitement sérothérapique appliqué à haute dose, et par voie veineuse.

Il est de règle de considérer que la clinique seule est souvent impuissante à déterminer le diagnostic, et qu'il importe de s'appuyer sur l'examen bactériologique, la ganglio-culture, l'hémoculture et l'inoculation à la souris. Ces quatre procédés furent toujours mis en œuvre. MM. Dujardin-Beaumetz et Joltrain recevaient communication des résultats de notre enquête, et nous faisaient part à leur tour des réponses que leur donnait la réaction de fixation.

Mais comme il se peut faire que, pour des raisons multiples (par exemple : l'arrivée trop tardive des malades, l'existence des formes frustes dont nous parlions tout-à-l'heure), le contrôle bactériologique soit à son tour négatif, il importe d'analyser avec attention les symptômes cliniques que les malades peuvent offrir et qui, en pareil cas, prennent une importance indéniable.

L'apparition d'un bubon, sans cause apparente chez un malade qui présente des piqûres de puces, est sans doute un élément de présomption. Son début assez brusque, avec douleur rapidement marquée, qui empêche bientôt la marche, survenant au cours du syndrome général intense dont nous avons déjà parlé, apporte un autre élément important.

Mais cet ensemble clinique peut faire défaut, et quand, comme on l'observe pour les formes frustes, le bubon se forme lentement, reste peu sensible, n'empêche pas le malade dont la fièvre est peu marquée de vaquer à ses occupations, le diagnostic est plus difficile.

Les auteurs anglais, Le Dantec, Simond, etc., ont insisté sur l'importance de la périadénite, et il est exact que dans les cas où le bubon pesteux est volumineux, la masse ganglionnaire qui le constitue est confondue dans une gangue conjonctive d'une résistance et parfois d'une dureté toutes spéciales. L'inflammation périganglionnaire, d'abord indépendante de la peau, qu'elle ne tarde pas à envahir, devient l'élément principal. C'est elle qui donne le caractère de résistance quasi cartilagineuse qui précède la période de ramollissement. Mais, dans certaines formes frustes, dans celles où le bubon initial est peu développé, la périadénite peut être peu prononcée et en tout cas assez peu marquée, pour ne point donner au simple examen, ou à la palpation, les renseignements que l'on s'attend à trouver pour un bubon pesteux. Il importe, en pareil cas, de poursuivre son enquête au delà du bubon le plus apparent, notamment dans les paquets ganglionnaires voisins, et plus profonds. Il est alors de règle — c'est tout au moins ce qui résulte de nos faits, — d'observer à leur niveau (qu'il s'agisse de ganglions contemporains du ganglion primaire ou de ganglions plus tardifs, de ceux que l'on dit ganglions secondaires et que Simond prétend ne pouvoir être perçus par la palpation), une périadénite marquée, témoignant d'une inflammation périganglionnaire intense, sorte de gangue, cartonnée et comme ligneuse, réellement caractéristique.

Cette seconde masse ganglionnaire est habituellement reliée à la première par des troncs lymphatiques, volumineux et durs, dont le volume et la dureté relèvent sans contredit de la périlymphangite.

Ces constatations, pour ainsi dire constantes, sont surtout évidentes au niveau des masses ganglionnaires de la fosse iliaque, quand le bubon est inguinal. Il n'est pas rare, en pareil cas, de voir le ganglion primaire réuni, par des cordons irréguliers et durs passant au-dessus de l'arcade crurale, à des masses ganglionnaires plus volumineuses dans lesquelles on ne peut que difficilement distinguer les ganglions, et qui se prolongent quelquefois très haut dans la fosse iliaque. Ces masses sont également très douloureuses, sans l'être cependant autant que le bubon inguinal.

Le même fait peut s'observer pour la région axillaire. En pareil cas, la généralisation peut être encore plus lointaine, et déborder la fosse axillaire. C'est ainsi que trois enfants atteints de bubons axillaires volumineux présentèrent des signes physiques et fonctionnels d'une adénopathie trachéo-bronchique évidente, qui cessèrent au bout de quelques jours, à la suite du traitement sérothérapique. Ces faits sont d'ailleurs connus. La multiplicité des réactions ganglionnaires est donc la règle, les examens nécropsiques le démontrent, même lorsque le bubon est unilatéral et unique ; mais ces réactions sont limitées en général aux régions les plus voisines ; toutefois, avec le bubon inguinal et en dehors de la masse ganglionnaire de la fosse iliaque, on peut trouver les ganglions mésentériques augmentés de volume, réserve faite des cas où une micropolyadénopathie non pesteuse et antérieure au bubon pesteux peut se rencontrer, comme nous l'avons vu chez plusieurs de nos malades.

Comme dans toutes les épidémies de peste, ce sont les

bubons inguinaux qui ont été les plus fréquents. Les statistiques de Le Dantec, Manson donnent un chiffre moyen de 70 p. 100. Nous avons observé le chiffre de 67 p. 100 : 11 bubons furent axillaires ; 1 cervical.

L'on peut, bien entendu, observer des ganglions bilatéraux ; parfois un bubon axillaire coexiste avec un ou deux ganglions inguinaux ; un bubon cervico-sous-maxillaire avec un bubon axillaire.

L'évolution du bubon est variable et peut aboutir à la suppuration ou à la résorption spontanée. La suppuration fut observée chez 14 malades ; chez 3 d'entre eux, l'ouverture fut spontanée. 29 fois, la résorption se produisit alors que l'apparence semblait indiquer la suppuration. Il convient donc d'attendre avant d'inciser. Il est à remarquer d'ailleurs que l'incision précoce ne hâte point la guérison de l'adénite.

Nous avons rencontré un seul cas de charbon pesteux. Il s'agissait, comme il est de règle, d'une forme bubonique grave, qui ne devait guérir qu'après avoir reçu en huit jours 800 c. c. de sérum intra-veineux ; il siégeait au mollet. La lésion resta limitée, et évolua suivant son mode habituel : elle débuta par une tache rouge sombre, qui en trois jours offrit les dimensions d'une pièce de 2 francs ; sur cette tache apparut une phlyctène qui s'étala et s'ouvrit, laissant écouler un liquide séro-sanguinolent. Le fond de l'ulcération, d'abord rouge foncé, devint noirâtre, en même temps que la surface se desséchait. Une plaque nécrotique noire se forma ensuite, qui s'élimina au bout de 10 jours environ.

L'examen bactériologique, pratiqué après rupture de

la phlyctène, permit de retrouver au niveau de l'ulcération, au milieu de microbes banaux, le bacille pesteux en faible quantité. Ce fait a été déjà noté par Simond, Yersin, et les Commissions anglaises.

Nous rapportons en passant, l'hyperesthésie généralisée, déjà signalée par Simond, la possibilité de la congestion des conjonctives sans autres complications oculaires ; l'herpès.

Les réactions viscérales nous ont toujours paru modérées. C'est ainsi que le cœur, réserve faite d'une endocardite aiguë à la suite de la septicémie pesteuse, est resté indemne, ne présentant ni troubles fonctionnels, ni modifications apparentes de volume.

L'examen des urines, les conditions du régime alimentaire restant les mêmes, révèle une notable diminution dans l'élimination des chlorures (1,75-1,98), surtout dans les formes graves. L'urée varie dans les limites assez étendues,sans s'abaisser au-dessous de 9 grammes par vingt quatre heures. Dans le cas où l'élimination de l'urée nous a paru le plus abaissée,nous avons recherché s'il y avait dans le sang rétention de l'urée. Les chiffres observés ont été de 0,28 à 0,79 ; le taux de l'urée du sang n'était nullement influencé par la gravité de l'infection.

L'albuminurie est relativement rare. Il n'y a pas d'urobilinurie ; dans un seul cas, au cours d'une réaction sérique intense, dans une forme grave de peste, après une injection de 200 c. c. de sérum intraveineux, une hématurie,coïncidant avec des taches purpuriques de la peau, se produisit passagèrement.

La rate est augmentée de volume ; la percussion jointe à la phonendoscopie, permet de relever des limites notablement agrandies dans les formes graves, moindres pour les formes légères. Cette hypertrophie fut trouvée d'ailleurs très prononcée dans les cas où l'examen nécropsique put être fait. L'augmentation de volume de la rate est un élément clinique dont il convient de tenir compte.

Concernant la pression artérielle, nous n'avons pu recueillir aucun document témoignant de sa mesure au cours de la peste. Les résultats que nous avons obtenus avec la méthode de Riva-Rocci, avec la méthode de Pachon, ou avec la méthode de Potain, concordent à démontrer que la peste doit être rangée dans la série des maladies à pression artérielle très abaissée. L'hypotension, qui se manifeste dès le début, persiste d'ailleurs au-delà de la convalescence ; la plupart des malades atteints de formes graves ou bénignes ont quitté l'hôpital après deux mois de séjour, sans relèvement réel de la pression artérielle.

Les chiffres obtenus ont varié en moyenne de 9 à 11 centimètres. Les chiffres inférieurs de 7 et 6 centimètres ont été relevés dans les formes graves ; ils comportent, pour la peste comme pour les autres infections, une signification alarmante. Le traitement sérothérapique, l'apparition d'accidents sériques, ne nous ont pas paru influencer sensiblement la pression artérielle. Les oscillations de la pression minimum sont proportionnées à celles de la pression maximum.

La numération des hématies donne en général une

diminution dans leur nombre et leur valeur globulaire.

Concernant la formule leucocytaire, Cantlie, Clayton ont admis une augmentation des polynucléaires. Les recherches que nous avons faites ont montré la possibilité, sinon la constance de cette polynucléose toujours modérée ; le chiffre des éosinophiles était un peu augmenté ; il varie entre 2 et 8 o/o.

Nous ne parlerons ici que du traitement par le sérum antipesteux et de ses résultats.

Ce fut d'abord à des injections sous-cutanées de doses faibles que nous eûmes recours. Mais bientôt, eu égard à l'inefficacité de cette méthode pour les formes graves, les doses de sérum furent notablement augmentées, et la voie intraveineuse, utilisée de préférence à la voie sous-cutanée.

Selon l'état du malade, les doses quotidiennes variaient de 60 à 100 c. c. en injection intraveineuse ; ces doses doivent être appréciées par rapport au degré de la maladie et de l'hyperthermie. Le traitement était poursuivi jusqu'à l'abaissement de la température. Dans certains cas particulièrement graves, nous n'avons pas hésité à pratiquer dans une journée, deux injections intraveineuses de 100 c. c. Chez les enfants de dix ans, la dose quotidienne intraveineuse était de 40 à 50 c. c.

Le traitement sérothérapique doit être précoce, massif et durable ; les guérisons que nous avons obtenues sont, sans contredit, dues à la sérothérapie antipesteuse dont il importe d'affirmer la grande efficacité.

LA BACILLÉMIE PESTEUSE

Il est généralement classique aujourd'hui d'admettre : 1° que la présence du bacille de Yersin dans le sang au cours de la peste bubonique a une signification pronostique grave ; 2° que cette bacillémie n'apparaît qu'à la période terminale de la maladie, quarante-huit heures et exceptionnellement cinq ou six jours avant la mort.

Ce sont les données qui résultent plus particulièrement des travaux de Calmette et Salimbeni, de Calvert, de Greig, de la conférence de Moukden, de la Commission anglaise..., travaux dont, à vrai dire, la plupart reposent sur des ensemencements de faible proportion de sang (1 à 2 c. c.). Uriate, au contraire, a signalé des faits analogues aux nôtres.

Au cours de l'épidémie récente de peste bubonique nous avons systématiquement pratiqué l'hémoculture chez les malades qui ont été envoyés à l'hôpital Claude-Bernard.

Le sang était ensemencé en bouillon peptoné à raison de 10 c. c. pour 150 c. c. de milieu nutritif. Le ballon était placé à l'étuve à 25° et conservé pendant six jours, l'expérience nous ayant appris que le développement du bacille pesteux est parfois retardé.

Nous avons cultivé ainsi le sang de 23 malades porteurs de bubons présumés de nature pesteuse.

1° Huit fois l'hémoculture, qui avait été pratiquée chez des malades pour lesquels les autres épreuves du laboratoire poursuivies parallèlement avaient été négatives, est restée stérile.

La plupart de ces cas ressortissent à des faits qu'il nous paraît prudent de réserver, aucune donnée n'ayant permis de préciser la nature des adénites, cliniquement, par ailleurs, quelque peu particulières :

2° Sur 15 malades, pour lesquels ce diagnostic de peste bubonique fut établi bactériologiquement (présence du bacille de Yersin dans le pus ou la sérosité ganglionnaire, inoculation à la souris, ganglio-culture et réaction de fixation) les résultats furent les suivants :

a) Trois fois l'hémoculture demeura stérile. Dans un premier cas, il s'agissait d'un femme atteinte de bubon depuis deux jours et pour laquelle le ballon ensemencé de son sang n'avait été conservé que quarante-huit heures à l'étuve, par conséquent un délai insuffisant pour affirmer que l'hémoculture a été négative. Les deux autres cas concernent des malades entrés tardivement à l'hôpital, au onzième et quinzième jour du début apparent de la maladie. L'un de ces malades était atteint d'une suppuration étendue contenant du bacille pesteux décelé par l'inoculation à la souris, mais aussi des streptocoques et des staphylocoques décelés par l'ensemencement.

b) Chez les douze autres malades, l'ensemencement du

sang, pratiqué généralement entre le deuxième et le quatrième jour de la maladie, fut positif.

Cliniquement, les observations de ces malades sont très différentes : cinq d'entre eux ont succombé peu après leur entrée à l'hôpital au cours de complications viscérales, notamment de complications pulmonaires et hépatiques. Deux autres malades étaient atteints d'une forme grave de peste bubonique. Par contre, dans les cinq autres cas, l'affection fut bénigne et même parfois du type ambulatoire.

Toutefois, pour permettre de comparer nos résultats, avec ceux qu'ont donnés les recherches antérieures, comme pour juger du rapport qu'il est permis d'établir entre la bacillémie et le caractère évolutif de la peste bubonique, il importe de faire remarquer que tous nos malades furent, dès leur arrivée à l'hôpital, traités par une sérothérapie antipesteuse intensive.

Le tableau ci-joint résume les résultats de l'hémoculture, le jour à compter du début où elle fut pratiquée, le degré de température et la forme évolutive de la maladie.

Ces résultats nous permettent de conclure :

1° Que la présence dans le sang du bacille de Yersin est habituelle dès les premiers jours de l'affection et qu'il ne s'agit donc pas seulement d'un envahissement sanguin de la période agonique ;

2° Que les formes les plus bénignes peuvent s'accompagner de bacillémie précoce ;

3° Que cette bacillémie des formes bénignes de peste bubonique correspondant à la simple présence du bacille

dans le sang doit être différenciée de la septicémie pesteuse, primitive ou secondaire, qui est habituelle aux formes graves avec déterminations viscérales multiples ;

4° Que l'hémoculture apporte au diagnostic bactériologique de la peste bubonique un nouvel élément de contrôle qu'il importe de ne pas négliger.

NOMS	HÉMO-CULTURE	DEGRÉ de température	DATE de la maladie	FORME ÉVOLUTIVE
Des . . .	+	40°	3ᵉ jour.	Septicémie. Mort.
Ausch . .	+	40°	2ᵉ jour	Forme grave. Délire. Guérison.
Mart (femme) .	—	»	2ᵉ jour.	Forme bénigne. Hémoculture non conservée après 48 heures.
M	+	39°	4ᵉ jour.	Forme moyenne.
C. (fille) .	+	39°	4ᵉ jour.	Forme bénigne.
C. (mère) .	+	40°	4ᵉ jour.	Forme bénigne.
Ver . . .	+	38°5	3ᵉ jour.	Forme bénigne.
Qu. . . .	+	41°	4 jour.	Septicémie. Déterminat. pulm. hépatique. Mort.
B	—	38°	15ᵉ jour.	Forme bénigne.
Pail . . .	+	40°	9ᵉ jour.	Forme grave. Guérison.
Del . . .	+	37°5	12ᵉ jour	Forme bénigne.
Pic . . .	—	39°	11ᵉ jour	Bubon avec forme suppurative étendue (associat. strep.-staphyl. Guérison).
Bor . . .	+	40°	8ᵉ jour	Mort. Lésion pulmon.
Chr . . .	+	4°	3ᵉ jour.	Mort. Coma.
L	+	40°	3ᵉ jour.	Mort. S. méningés.

+ positif.
— négatif.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE LA PESTE BUBONIQUE

Nous avons pu recueillir des documents anatomo-pathologiques qui nous ont permis de donner une étude d'ensemble des lésions déterminées par la peste bubonique.

Huit cas ont été mortels et nous avons pu pratiquer les autopsies dans des conditions exceptionnellement favorables qui ont éliminé les altérations cadavériques.

Les lésions observées n'ont pas toujours été superposables entre elles.

En effet, en dehors des altérations du bubon répondant selon un degré variable d'intensité à un même processus histologique, nous avons noté des atteintes viscérales très différentes selon les observations.

C'est ainsi que nous avons pu décrire le premier cas signalé à notre connaissance d'endocardite aiguë végétante à bacille de Yersin.

Nous schématiserons ici rapidement les principaux caractères lésionnels en commençant par ceux du bubon.

Bubon pesteux

La masse ganglionnaire est formée de plusieurs ganglions fusionnés dans une gangue commune et adhérente aux plans, superficiels ou profonds.

Cette masse pousse des prolongements multiples rendant l'énucléation presque impossible et elle baigne dans une sérosité limpide ou sanguinolente.

Histologiquement les lésions de la zone péri-ganglionnaire et celles du ganglion lui même doivent être parfaitement distinguées.

Le tissu qui encercle le ganglion est très épaissi, il réalise une gangue constituée par une infiltration cellulaire formée par des leucocytes surtout mono-nucléés dont les noyaux présentent des phénomènes de pycnose ; à ces éléments s'associent des hématies en quantité plus ou moins considérable.

Le tissu péri-ganglionnaire est parcouru par des vaisseaux très dilatés autour desquels l'infiltration leucocytaire est à son maximum.

Les veines sont thrombosées, les lymphatiques, dont le volume est très augmenté, sont le siège d'une oblitération plus ou moins complète.

Le thrombus est formé par des leucocytes et quelques globules rouges ; à sa périphérie se trouvent des amas de bacilles pesteux.

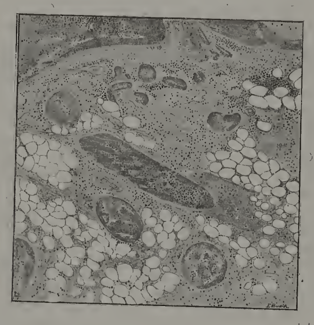
Les nerfs qui cheminent dans la zone péri-ganglionnaire sont, eux aussi, infiltrés par des éléments rouges et blancs.

Ce fait, joint à la distension œdémateuse des tissus, explique, selon nous, l'intensité des phénomènes douloureux au niveau du bubon.

Les lésions de la masse ganglionnaire elle-même, répondent essentiellement à deux types d'altération : les *hémorragies* ; les *phénomènes de nécrose*.

Les *hémorragies* s'observent à des degrés divers ; elles peuvent être abondantes et dissocier toute l'architecture du ganglion.

Dans d'autres cas, les infiltrations sanguines sont



Gangue périganglionnaire. Infiltration cellulaire comblant en partie les mailles du tissu cellulo-adipeux. Ectasie et thrombose des veines et des lymphatiques. Le thrombus est constitué par des amas de bacilles de Yersin et par des leucocytes.

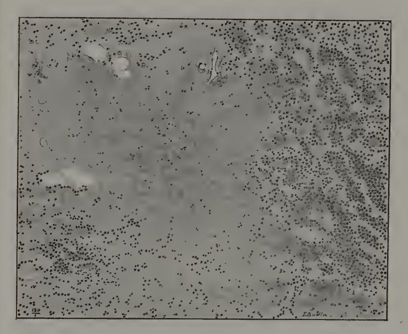
plus discrètes. La disposition folliculaire a disparu, les follicules tendent à se fusionner formant une masse adénoïdienne continue.

Les sinus sont distendus par les éléments lymphatiques ou sont effondrés par place. On est frappé par la

faible réaction polynucléaire; presque tous les éléments sont constitués par des mono en état de pycnose.

Le réticulum est très difficilement reconnaissable.

La *nécrose* est un fait constant du ganglion pesteux;



Large foyer de nécrose intraganglionnaire. Absence de toute réaction inflammatoire.

elle peut être parcellaire ou massive, dans ce cas l'ensemble du ganglion est représenté par une masse amorphe.

Il s'agit d'une dégénérescence brutale de tout le tissu adénoïdien.

Il faut noter, que même dans les points où la nécrose se constitue sous l'aspect de plages limitées, il n'existe aucune zone réactionnelle à la périphérie.

Nous signalons aussi la rareté, sinon l'absence de tout exsudat fibrineux.

Les bacilles pesteux s'observent en nombre extraordinairement abondant. On les voit surtout au niveau des lymphatiques, dans leur lumière et autour d'eux.

Au niveau du ganglion, les bacilles encombrent le sinus sous capsulaire, plus au centre ils forment des nappes surtout abondantes à la périphérie des zones nécrosées.

Les bacilles de Yersin perdent un peu de leur morphologie typique dans le ganglion ; ils affectent souvent un aspect en coccus et ont un faible degré de coloration.

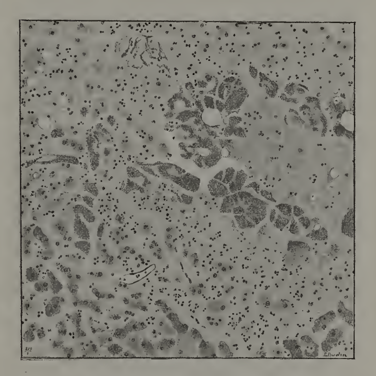
Il était à se demander si la nécrose ganglionnaire était l'apanage des seules formes mortelles de la peste bubonique.

L'étude biopsique que nous avons pratiquée sur de nombreux ganglions pesteux à évolution curable nous à montré la constance de cette lésion.

Elle nous paraît être sous l'étroite dépendance de l'action locale du bacille ou de ses toxines. Hémorragie et nécrose résument donc toutes les lésions du ganglion dans les formes mortelles ; au contraire, dans les formes curables on voit apparaître des phénomènes réactionnels inflammatoires qui aboutissent souvent à la suppuration.

Lésions hépatiques

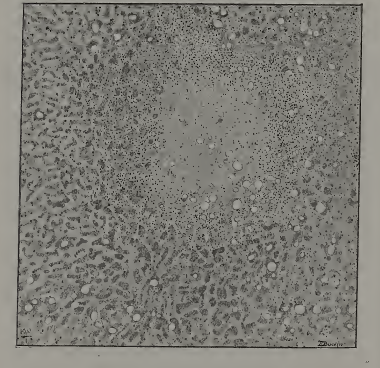
Dans tous les cas nous avons noté des phénomènes congestifs avec présence de quelques cellules hépatiques frappées isolément de dégénérescence.



Ilots d'hépatite parenchymateuse nodulaire
Homogénéisation et cytolyse protoplasmique
Surcharge graisseuse de quelques cellules

Dans une observation, le foie était parsemé d'un semis d'abcès miliaires répondant, au point de vue histologique, à des zones de nécrose.

Ces zones étaient limitées par une couronne de cellules lymphocytaires et plasmatiques, avec amas de bacilles de Yersin. Nous avons comparé la disposition générale de ces abcès à celle observée dans les hépatites de la dysenterie amibienne.



Ilôt de nécrose hépatique circonscrit par une couronne lymphocytaire



Même coupe à un fort grossissement. Les cellules hépatiques situées à la périphérie de l'îlot de nécrose, sont dissociées et bourrées de bacilles de Yersin.

Lésions de la rate

Constamment la rate est augmentée de volume, elle est congestionnée et présente souvent des hémorragies.

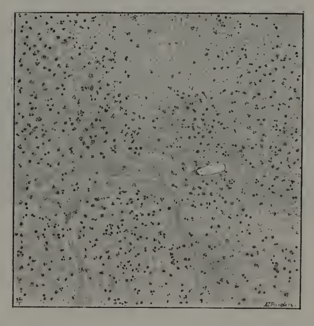
Les follicules ne sont pas augmentés de nombre, ils n'offrent pas d'hyperplasie.

La pulpe est modifiée par la présence de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

Dans un cas, la rate présentait quelques foyers nécrotiques au milieu desquels on notait des amas de bacilles de Yersin.

Lésions du poumon

Il n'est pas exceptionnel que dans la peste bubonique on puisse constater des altérations pulmonaires; elles ont

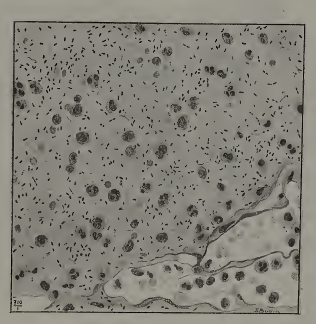


Broncho-pneumonie pesteuse
Foyer de nécrose au sein d'un nodule broncho-pneumonique parsemé d'hémorragies

été notées 3 fois. Elles se caractérisent, sous l'aspect de foyers nodulaires réguliers, affectant souvent une disposition en coin qui rappelle la topographie de l'infarctus.

Histologiquement, il s'agit d'une alvéolite catarrhale et hémorragique à la périphérie, tandis qu'au centre il y a afflux de leucocytes mononucléés qui subissent une nécrose presque totale ; l'absence de fibrine, l'intégrité relative des bronches sont les deux caractéristiques de cette lésion.

Les bacilles pesteux très abondants siègent surtout à la périphérie du foyer de nécrose.



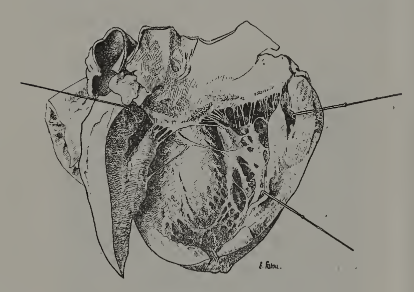
Amas de bacilles pesteux dans un exsudat fibrineux à la périphérie d'un nodule broncho-pneumonique

Lésions cardiaques

Ces lésions sont très rares, nous les avons observées 2 fois ; pour un cas il s'agissait d'une dégénérescence

granuleuse des fibres du myocarde, pour une autre, il s'agissait d'une *endocardite végétante mitrale.*

La structure histologique était celle d'une endocardite fibrino-plastique sans aucune réaction diapédétique ; elle s'accompagnait d'un essaimage de bacilles pesteux sur



Endocardite végétante mitrale a bacilles de Yersin

tout l'ensemble de la lésion, mais surtout à la partie superficielle de l'endocarde où ils formaient des amas entre les cellules fixes légèrement nécrosées.

Les bacilles se retrouvaient aussi dans la couche sous-endothéliale et dans la lumière des capillaires.

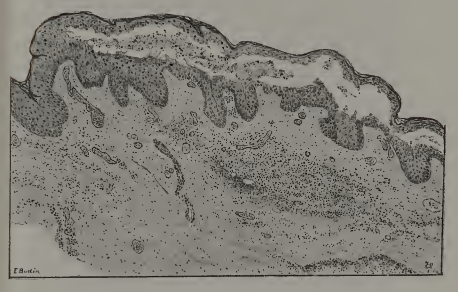
Lésions rénales

Très généralement le rein, augmenté de volume, n offre

pas d'altération, sauf à titre exceptionnel, des raptus hémorragiques.

Lésions tégumentaires

Il nous a été donné d'observer un cas d'éruption érythémato-bulleuse caractérisée par une infiltration dermique



Coupe d'une lésion vésiculo-bulleuse. Clivage du corps muqueux
Infiltration dermique

que à cellules mono-nucléées avec placard nécrosé contenant des bacilles.

La vésicule était formée par un clivage du corps muqueux ; le liquide vésiculaire contenait, à l'état de pureté, le bacille de Yersin.

*
* *

En résumé, les lésions anatomo-pathologiques de la peste bubonique sont, pour l'ensemble des organes, très superposables.

Quand les viscères ne sont pas le siège d'un envahissement bacillémique, les lésions se résument à une congestion vasculaire, avec hémorragie plus ou moins marquée. Les altérations parenchymateuses sont alors atténuées ; rien ne les différencie de ce qui s'observe dans tous les états septicémiques.

Dans les régions où, au contraire, le bacille de Yersin se multiplie, on observe toujours des processus analogues : des *foyers de nécrose* se constituent sans déterminer de phénomènes réactionnels, ainsi qu'en témoignent la rareté de l'infiltration à polynucléaires et l'absence de fibrine. La caractéristique des lésions pesteuses paraît être la destruction brutale des éléments anatomiques dégénérant localement, sans qu'intervienne un acte de défense. Inutile de rappeler que cet aspect anatomique se retrouve avec les mêmes déterminations dans toute l'histoire de la peste expérimentale ou même spontanée chez les animaux.

*
* *

L'étude comparée des lésions anatomiques et des données fournies par la bactériologie est intéressante.

Le premier fait à mettre en évidence est que le bacille pesteux est susceptible de s'éliminer par différentes voies sans provoquer, à leur niveau, de dommages apprécia-

bles ; ainsi, la rareté des lésions rénales contraste avec la fréquence, signalée par les auteurs, du passage dans l'urine du bacille de Yersin. Dans plusieurs cas de peste terminés par la guérison, nous avons pu noter cette bacillurie en dehors de tout symptôme fonctionnel appréciable.

D'autre part, dans une de nos observations, les bacilles de Yersin ont été cultivés en partant de la bile prélevée dans la vésicule aussitôt après la mort : le germe s'est trouvé à l'état de pureté. Cette constatation est comparable à celle faite pour les infections typhiques et paratyphiques.

Dans notre cas, les colonies de bacilles de Yersin étaient très nombreuses, et cependant, l'étude histologique du foie ne décelait que des altérations banales, congestives et ne permettait pas de noter la présence de bacilles dans l'organe.

Il convient d'insister sur cette élimination des bacilles par la bile ; elle est susceptible d'expliquer l'infection des selles signalée déjà par de nombreux auteurs, et elle montre la nécessité de désinfecter rigoureusement les matières des sujets atteints de peste.

La contamination des fèces au cours de la peste pulmonaire avait été expliquée par la Commission anglaise, soit par la déglutition des crachats, soit comme une conséquence de la septicémie. Nous pensons que le fait de notre observation est susceptible d'interpréter plus rationnellement le passage du bacille dans le tractus intestinal.

On peut assimiler notre constatation à ce qui est au-

jourd'hui admis pour la fièvre typhoïde (Widal) et même pour la tuberculose des bovidés (Calmette).

Il est enfin curieux, sans qu'aucune conclusion soit d'ailleurs possible, d'opposer le cas précédent où la bile contient des bacilles pesteux, sans altérations hépatiques notables, à celui où le foie est parsemé d'abcès miliaires et où la vésicule ne renferme pourtant aucun bacille pesteux.

Par ailleurs, nos observations soulignent la possibilité d'associations microbiennes au niveau des lésions pesteuses, hépatiques ou pulmonaires. Le rôle de ces germes semble tout à fait contingent. A s'en tenir sur le terrain anatomique, ils ne modifient en rien le caractère histologique des lésions. Ils peuvent également se rencontrer dans le sang ; c'est ainsi qu'au cours de la récente épidémie de peste, M. Rathery a obtenu par hémoculture des colonies de pneumocoques.

Ce point écarté, faut-il considérer la septicémie pesteuse comme le seul facteur des lésions anatomiques?

Nous avons montré qu'au cours des formes les plus bénignes de peste bubonique, il était possible de mettre en évidence une bactériémie pesteuse, ainsi que d'ailleurs M. Uriate l'avait observée en 1904.

D'autre part, la septicémie pesteuse peut être très accusée (bacilles visibles sur simple frottis de sang), et cependant les lésions se limitent à quelques foyers de dégénérescence, à des phénomènes congestifs diffus.

Quand, au contraire, on observe des altérations viscérales importantes, il est constant de noter à leur voisinage immédiat des amas de bacilles pesteux. Il est lo-

gique, dès lors, de trouver l'explication des lésions viscérales locales dans l'existence de toxines agissant *in situ*. Ce que l'on sait de l'endotoxine pesteuse corrobore cette opinion et permet d'expliquer l'absence des réactions inflammatoires.



Dans quelle mesure peut-on rapprocher les lésions anatomiques constatées à l'autopsie de celles révélées à l'examen biopsique au cours des formes curables de la peste bubonique?

Pratiquant des prélèvements à des phases diverses de l'évolution, nous avons toujours constaté une étroite superposition. On retrouve encore ici des lésions hémorragiques, et surtout nécrotiques. La lenteur du processus permet la réalisation de larges zones de nécrose qui ont rarement l'occasion de se constituer dans les cas rapidement mortels. Ce type histologique est très particulier et il offre un intérêt diagnostique considérable, car il peut contribuer à la discrimination des différentes adénites de l'aine.

On sait que, depuis quelque temps, l'attention médicale a été attirée sur l'existence d'adénites inguinales à marche subaiguë, répondant à la description de la lymphogranulomatose de Durand, Nicolas et Favre.

Nous verrons plus loin combien l'aspect clinique de ces adénites peut prêter à confusion avec certaines formes de peste atténuée. Aussi, nous nous sommes efforcés, par l'étude en série de ces adénites, de préciser leurs caractères anatomiques dont la schématisation est, en

tous points, comparable à celle donnée par Durand, Nicolas et Favre.

L'origine de ces adénopathies reste discutée ; un seul point paraît acquis, à savoir l'assimilation de ces adénites avec la plupart de celles englobées sous la dénomination de *bubon climatique*.

Nombre d'auteurs ont considéré ce dernier comme répondant à une forme atténuée de peste. La nature des lésions, comme les caractères négatifs de toutes les explorations bactériologiques, doivent conduire à éliminer cette étiologie, tout au moins pour une grande partie de ces adénites observées en pays exotique.

Il reste, en effet, possible que sous la dénomination de bubon climatique comme de lymphogranulomatose, des faits insuffisamment étudiés aient été englobés, dont quelques-uns ressortiraient à la peste dans ses formes atténuées. Mais il convient, en tout état de cause, d'apporter des arguments plus probants que ceux donnés jusqu'ici.

C'est pour la distinction de ces cas *liminaires* qu'il est utile d'insister sur la formule histo-pathologique si particulière de la peste bubonique et la comparaison de cette formule avec celle de la lympho-granulomatose nettement caractérisée.

Il reste que dans une maladie aussi richement individualisée au point de vue bactériologique que la peste bubonique, la valeur des caractères lésionnels ne saurait être négligée comme élément diagnostique.

CHAPITRE IV

—

ETUDES SUR LA LYMPHOGRANULOMATOSE

A propos des polyadénopathies inguinales subaiguës désignées sous le nom de lymphogranulomatose. Avec MM. P. Teissier et J. Reilly. *1er Congrès des Dermatologistes et syphyligraphes de langue française*. Paris, juin 1922).

L'adénopathie inguinale subaiguë à suppuration intraganglionnaire (lymphogranulomatose inguinale). Avec J. Reilly. *Bulletin Médical*, 15 juillet 1922).

Depuis 1920, nous avons observé un certain nombre de cas de la curieuse maladie décrite en 1913 par MM. Durand, Nicolas et Favre, sous le nom de lymphogranulomatose inguinale.

L'intérêt de nos observations retenues après une sélection sévère tient : 1° à ce qu'elles ont été recueillies à la Clinique des Maladies Infectieuses, en pleine épidémie de peste bubonique, surtout à la suite de cette épidémie, et parce que, à ce moment-là, nous furent adressées de nombreuses adénites, notamment toutes celles

qui ne paraissaient répondre à aucune lésion génitale, à aucun traumatisme.

2° à ce que leur étude comparée nous montre que sur le terrain clinique, la confusion était possible entre certaine formes d'adénites pesteuses (formes bénignes, prolongées, ambulatoires) et la lymphogranulomatose, et notamment que les adénites subaiguës dont la nature pesteuse ne pouvait être démontrée, méritaient d'être identifiées au bubon climatique. Par des arguments tirés principalement de l'étude anatomo- pathologique, des recherches bactériologiques et expérimentales, nous avons pu montrer que, contrairement à une hypothèse soutenue par certains auteurs, lymphogranulomatose et bubon climatique devaient être nettement dissociés des adénites pesteuses, en dépit de la similitude clinique grande que ces syndromes peuvent présenter avec les formes bénignes et prolongées de la peste bubonique.

C'est donc sur ce terrain très spécial que nous avons abordé l'étude de la maladie décrite par Durand, Nicolas et Favre.

Cliniquement, nous ne pouvons que confirmer la description donnée jadis par Nélaton, et si bien individualisée par les auteurs lyonnais, reprise enfin très complètement dans la thèse de Phylactos inspirée par le Dr Favre ; le développement de la lymphogranulomatose se fait presque exclusivement chez les sujets jeunes du sexe masculin ; le siège de l'adénopathie atteint essentiellement les groupes ganglionnaires de la région inguinale. Le plus souvent elle est bilatérale ; le début, le plus souvent insidieux, peut, dans quelques cas, être brutal, à la

façon d'une adénite aiguë et s'accompagner d'une atteinte plus ou moins marquée de l'état général.

Le processus anatomique n'est pas simultanément identique dans tous les points intéressés ; par places, on note une tuméfaction dure, alors que d'autres points peuvent être déjà en voie de suppuration. La tuméfaction se présente sous le volume d'une grosse noix, circonscrite sur les plans voisins. La peau prend à sa surface une coloration violacée et on note un épaississement des téguments, véritable cellulite périganglionnaire, s'étendant quelquefois assez notablement à distance. Le fait le plus caractéristique nous paraît être l'existence de prolongements profonds unissant l'adénopathie inguinale aux ganglions iliaques tuméfiés ; ces prolongements sont enserrés dans une gangue épaisse et infiltrée.

Cette adénopathie inguinale subaiguë a une tendance spontanée à suppurer, mais la suppuration ne se constitue que lentement, au bout de plusieurs semaines. La ponction exploratrice pratiquée durant les premiers jours ne donne issue qu'à un liquide épais et gommeux. Quand la suppuration est réalisée, elle n'intéresse que les ganglions superficiels et nous ne l'avons jamais observée dans les ganglions iliaques profonds ; elle a enfin un caractère partiel, n'atteignant qu'une fraction de la masse ganglionnaire. Ainsi se constituent de véritables puits suppurés qui déterminent des fistules de petites dimensions ; souvent sur les téguments infiltrés et épaissis, ces fistules, parfois multiples, n'ont aucune tendance à se chancrelliser.

Nous avons insisté sur ce fait qu'il n'y a jamais formation d'une poche unique, comme on l'observe dans les bubons chancrelleux. L'évolution des bubons lymphogranulomateux s'accompagne de signes généraux variables, et nous avons pu, par une analyse détaillée de l'état général, préciser les caractères de la courbe fébrile (fièvre rémittente, fièvre ondulante en rapport avec les poussées aiguës survenant au cours de l'évolution essentiellement chronique du syndrome ganglionnaire).

A noter la chute de la pression artérielle, l'augmentation assez fréquente du volume de la rate, l'existence d'une hyperleucocytose (8 à 12.000) avec une légère mononucléose. L'évolution générale des adénopathies inguinales est très longue, aucun de nos malades, même après un séjour prolongé à l'hôpital, n'est sorti complètement guéri. Une reprise peut même être notée après les périodes d'accalmie, 6 mois, pour une de nos observations.

Quand on cherche la porte d'entrée de l'infection ganglionnaire sur les territoires cutanés tributaires de la région, on retrouve souvent l'existence de petites érosions dans la zone génitale. Les anciens auteurs les avaient notées, il appartenait toutefois aux auteurs lyonnais d'en établir l'importance. Personnellement, nous l'avons rencontrée 5 fois ; il s'agissait d'une érosion siégeant sur le prépuce, mesurant 1 millimètre de diamètre environ, de configuration ovalaire, à bords non décollés et semblant résulter de la déhiscence d'une vésicule.

Cette lésion non douloureuse et non prurigineuse ne

suppure jamais, elle donne issue à une sérosité claire ; sa durée a été sous nos yeux de 5 à 10 jours. Dans quelques cas où l'érosion fait défaut, on a pu remarquer l'existence d'une inflammation uréthrale prémonitoire ou concomitante.

Anatomiquement, les lésions de la lymphogranulomatose, similaires de celles qui ont été retrouvées dans le bubon climatique, sont essentiellement distinctes des lésions de l'adénite pesteuse, telles que nous avons pu les préciser dans les mémoires signalés plus haut. Elles se résument : 1° dans les débuts, et pour ce qui est de la gangue périadénique, à la transformation hyperplasique du tissu cellulo-adipeux assurée par des fibres et des cellules conjonctives (cellules embryonnaires, cellules fixes tuméfiées, à noyaux clairs, entremêlées de plasmodes multinucléés, sans caractères atypiques des noyaux). Dans cette gangue, se trouvent des néovaisseaux, des capillaires à endothelium tuméfié à parois épaissies et sclérosées.

2° Pour ce qui est des ganglions, les altérations se résument :

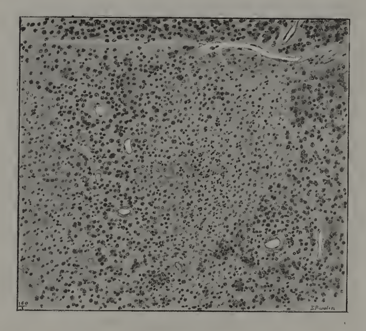
a) à des lésions d'hypergénèse adénoïdienne ;

b) à la constitution de micro-abcès occupant un ou plusieurs follicules entourés d'une couronne de lymphocytes à caractères acidophiles ;

c) à l'existence de véritables gommes nettement circonscrites et à centre homogène. Cette gomme est entourée d'une bordure de cellules épithélioïdes et çà et là, de quelques cellules géantes ; enfin, quelques cellules

chromophiles peuvent être également notées à la périphérie de la gomme.

d) à des lésions vasculaires sous forme de thromboses artérielles ou veineuses, l'inflammation peut atteindre toute l'épaisseur de la paroi vasculaire.



Lymphogranulomatose
Formation d'un micro-abcès dans un follicule

Il importe de souligner l'absence totale d'îlots de dégénérescence nécrotique, la limitation intra-ganglionnaire du processus destructif, suppuratif qui n'essaime pas.

A une période plus avancée de l'évolution, l'aspect se caractérise par une prolifération intense du tissu con-

jonctif qui remanie toute l'architecture ganglionnaire.

On voit combien ces lésions s'opposent à celles de



Organisation fibreuse de ganglion lymphogranulomateux

l'adénite pesteuse caractérisée au contraire par une nécrose folliculaire globale, par la production d'hémorragies, par de l'ectasie avec thrombose des lymphatiques,

en définitive, par des lésions brutales de dégénérescence, avec minimum de défense leucocytaire.

Bactériologiquement et expérimentalement, nous nous sommes efforcés par des examens, des cultures sur tous milieux, des inoculations par toutes les voies, sur tous les animaux de laboratoire, y compris le singe, de déceler la présence d'un parasite ou de provoquer une réaction morbide. Il en a été de toutes nos tentatives comme de celles réalisées pour le bubon climatique, elles n'ont abouti qu'à des résultats négatifs et notre opinion est que tous les parasites décrits jusqu'ici ne représentent pas le germe de la lymphogranulomatose.

Nous avons également noté l'impossibilité de déterminer un chancre de réinoculation chez un sujet déjà porteur d'une adénite inguinale.

Les arguments bactériologiques expérimentaux que nous venons de rapporter suffisent à éliminer définitivement la tuberculose dans le diagnostic de la nature de la lymphogranulomatose. De ce syndrome ganglionnaire méritent d'être dissociées des adénites de types vénériens connus (bubon chancrelleux), des adénites d'origine syphilitique et également des adénites très spéciales de la Maladie de Hodgkin. (Voir plus loin).

En définitive, il est évident pour nous que la lymphogranulomatose reconnaît une origine infectieuse dont le point de départ génital paraît vraisemblable. Cliniquement, anatomiquement, étiologiquement, ce syndrome s'identifie au *bubon climatique* ; pouvant ressembler cliniquement à certaines adénopathies pesteuses, il s'en distingue au point de vue anatomique et par les résultats

de l'exploration technique. Tant que la cause de ce syndrome n'aura pas été retrouvée, il nous paraît illusoire de rechercher des dénominations nouvelles à cet état ganglionnaire.

Nous croyons donc que le terme proposé par Nélaton de *polyadénite inguinale, subaiguë à suppuration intraganglionnaire*, reste le plus sage et le plus compréhensif.

Dans l'histoire de la lymphogranulomatose, deux périodes nous semble devoir être distinguées, pour ce qui est de la France au moins.

1° Avant 1913 où les cas sont peu nombreux, sporadiques et les monographies clairsemées par opposition à ce qui s'observe pour le bubon climatique.

2° Après 1913 et surtout depuis la guerre, où les observations sont certainement devenues plus nombreuses, et où l'on peut admettre que le mélange des races, qui s'est prolongé pendant 5 ans, a pu favoriser l'implantation de ce syndrome ou en influencer la fréquence, à la faveur des apports exotiques et des modifications imposées à notre pathologie infectieuse.

CHAPITRE V

—

ÉTUDES SUR LE LYMPHOGRANULOME MALIN

Comment faut-il comprendre la maladie de Hodgkin. (Avec J. Reilly et Potez) (*Bulletin Médical,* 13 janvier 1923).

Après avoir étudié comparativement les adénopathies de la peste bubonique et de la lymphogranulomatose, nous avons cherché à préciser les caractères évolutifs et anatomiques du lymphogranulome malin, désigné sous le nom de maladie de Hodgkin.

Nous avons pu suivre 4 observations de maladie de Hodgkin et nous avons essayé de la situer dans le cadre des affections ganglionnaires.

Cliniquement, 4 symptômes cardinaux doivent faire penser à la Maladie de Hodgkin.

1° La tuméfaction porte sur les masses les plus variées, mais principalement sur les ganglions inguinaux, axillaires, cervicaux. Un ganglion est d'abord

intéressé isolément, la généralisation se produit ensuite, procédant par phases successives, accompagnées de poussées thermiques. La masse réalise une tumeur dure, uniforme, indolore, mobilisable. Il n'existe aucune tendance à la suppuration intraganglionnaire. A un certain stade, la tumeur donne l'impression d'une série de bosselures dans lesquelles on peut distinguer les divers ganglions enserrés par une périadénite discrète.

De telles tuméfactions conditionnent des symptômes de compressions variables, selon le siège.

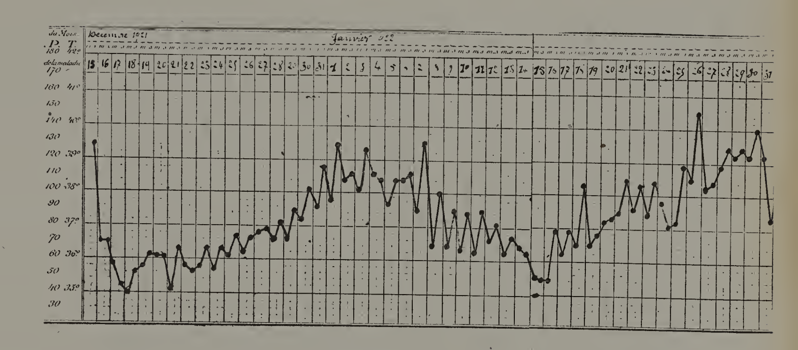
2° La rate grosse, lisse, dure, non douloureuse, peut atteindre les dimensions observées au cours de la leucémie myéloïde, le volume peut subir des modifications au cours des poussées fébriles.

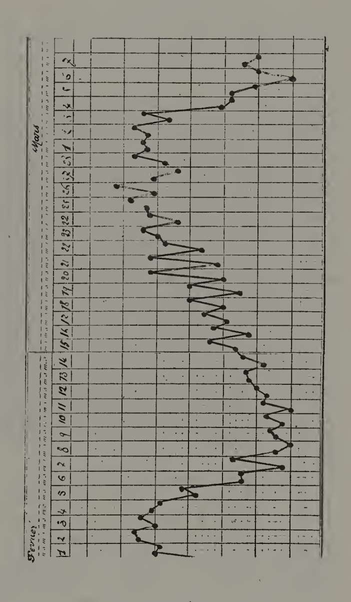
3° l'élévation thermique peut réaliser plusieurs types : *a*) le type à rechutes pouvant simuler un aspect ondulant, d'où le diagnostic quelquefois difficile avec la fièvre de Malte. (Voir courbe)

b) Le type continu.

c) Le type rémittent. Ces différents types peuvent s'associer.

4° les manifestations cutanées sont fréquentes : prurigo, lichenification, quelquefois nodule dermique et érythrodermie à caractère exfoliant. Ces éléments cliniques s'accompagnent de signes hématologiques, d'ailleurs, variables. Le leucocytose ne dépasse que rarement 20.000, ce qui oppose immédiatement la Maladie de Hodgkin aux leucémies. Nous avons même, dans un cas, observé de la leucopénie. Habituellement, on note une légère polynucléose neutrophile. M. Favre consi-


du Mois
P. T.
de la maladie
Décembre 1921
Janvier
180 42°
170
160 41°
150
140 40°
130
120 39°
110
100 38°
90
80 37°
70
60 36°
50
40 35°
30



dère que l'éosinophilie est un des caractères histologiques de l'affection ; elle est en réalité, inconstante. Nous n'insisterons pas sur les formes évolutives de la maladie de Hodgkin, dépendant des groupements symptomatiques faciles à prévoir ; son évolution est essentiellement chronique et fatale, elle entraîne la mort dans un délai de 2 à 4 ans.

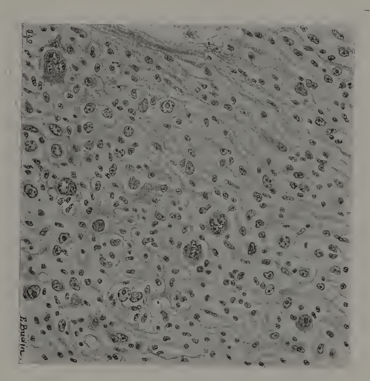
Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions du lymphogranulome malin se caractérisent :

1° Par l'existence d'un tissu inflammatoire dont la structure rappelle celle du bourgeon charnu (hyperplasie leucocytaire, hyperplasie réticulaire). Les cellules de la trame deviennent visibles et sont individualisées par leurs noyaux prolongés et fusiformes. Néoformations vasculaires, dilatation des vaisseaux accompagnent ces lésions. Dans les mailles du tissu réticulé, on trouve avec les leucocytes des plasmazellen, des polynucléaires neutrophiles et des cellules éosinophiles en quantité variable, suivant le moment de l'évolution.

La présence de ces éosinophiles a paru, pour certains auteurs, et notamment pour M. Favre, constituer la signature de la maladie de Hodgkin, bien que cette éosinophilie ait une valeur considérable, elle n'apparaît que très discrètement dans nos observations personnelles.

2° Par l'existence au milieu du tissu inflammatoire de lésions de proliférations atypiques qui se résument dans l'existence de grandes cellules décrites sous le nom de *cellules de Sternberg* ; uninucléées, elles rappellent le mégacaryocyte ; polynuclées, elles figurent la cellule

géante. L'origine de ces cellules a été discutée. Nous croyons avec Favre et Colrat qu'elles proviennent des cellules fixes du tissu conjonctif ganglionnaire.

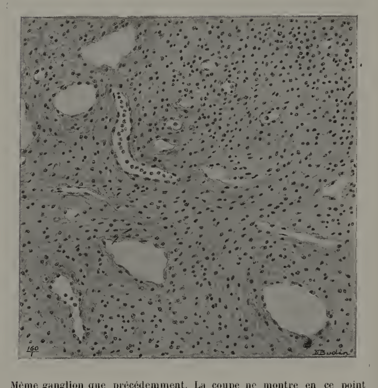


Au milieu du réticulum ganglionnaire hyperplasié, on note la présence d'éléments multinucléées ou à noyaux bourgeonnant (cellules de Sternberg).

Quand l'examen histologique porte sur un ganglion prélevé à une période avancée de l'affection, on peut noter l'existence de quelques foyers de nécrose qui nous semblent relever d'un processus d'oblitération vas-

culaire, comme le fait est admis pour les nécroses du sarcome.

L'une des caractéristiques de la Maladie de Hodgkin



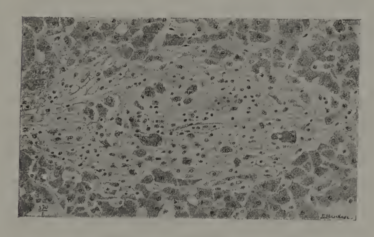
Même ganglion que précédemment. La coupe ne montre en ce point qu'un tissu de granulation avec hyperplasie conjonctive et nombreux néo-vaisseaux.

est l'existence de métastases. Quel que soit leur siège, elles offrent la même structure que les ganglions initialement atteints. On retrouve en effet dans les foyers métastatiques l'association d'un tissu granulomateux à

type inflammatoire et des cellules atypiques de Sternberg.

Le diagnostic de la maladie de Hodgkin est souvent très difficile à cause de la diversité de ses aspects cliniques.

Sans nous attarder aux cas relativement rares où cette affection fébrile peut être confondue avec une tu-



Métastase hépatique au niveau d'un espace porte. On notera l'association de cellules lympho-conjonctives tissu de granulation et de cellules de Sternberg.

berculose aiguë, une fièvre de Malte, une fièvre typhoïde, nous voudrions montrer ici comment il convient de situer la Maladie de Hodgkin dans le groupe des tumeurs ganglionnaires.

Le travail initial de Hodgkin en 1832, vise des faits disparates reliés par un syndrome commun : polyadénopathie, splénomégalie, cachexie.

En l'absence de tout examen hématologique il est certain que le chapitre ouvert par Hodgkin s'est évidemment enrichi de faits ressortissant de la tuberculose, de la syphilis, des leucémies.

L'étude cytologique du sang sépara les adénopathies leucémiques, des pseudo-leucémies ou lymphadénies dont le tableau clinique répond à la description célèbre de l'*adénie* de Trousseau.

Mais bientôt le groupe des pseudo-leucémies se désagrégea au profit de différents types d'adénites infectieuses.

Pendant longtemps la maladie de Hodgkin fut alors confondue avec la tuberculose ganglionnaire, la cellule de Sternberg ayant été assimilée à une cellule géante. Une telle origine ne peut plus être soutenue aujourd'hui : l'atypie de la cellule de Sternberg ne pouvant être rattachée à un processus inflammatoire.

La maladie de Hodgkin devait également être peu à peu différenciée des divers groupes de tumeurs primitives des ganglions ; cependant, en France son individualisation reste peu marquée,elle demeure confondue dans le groupe des lympho-sarcomes. Toutefois, Dominici et Ribadeau-Dumas décrivirent un pseudo lympho-sarcome inflammatoire qui est assimilable, nous semble-t-il, à la Maladie de Hodgkin.

La majorité des auteurs français continuent à considérer cette maladie comme un syndrome ; à l'étranger, au contraire, les travaux de Paltauf, Sternberg, Benda, etc..., systématisent la maladie sous le nom de *granulome malin*.

Il nous paraît, en effet, que la Maladie de Hodgkin doit être séparée de par ses caractères cliniques et ses lésions, de toutes les autres tumeurs ganglionnaires ; elle se caractérise par la juxtaposition de phénomènes inflammatoires et d'atypies cellulaires.

L'allure cyclique de la fièvre, le parallélisme des poussées thermiques avec les fluxions ganglionnaires, la constitution de foyers métastatiques contenant un tissu inflammatoire et des cellules de Sternberg, sont autant d'arguments qui empêchent de considérer la Maladie de Hodgkin comme une simple variété du lympho-sarcome.

Nous pensons donc qu'il convient d'ouvrir, pour cette affection, un chapitre particulier dans les classifications nosologiques.

Elle est un fait de transition et d'association entre les lésions inflammatoires et néoplasiques.

La dualité de ces lésions ne permet pas de faire rentrer la Maladie de Hodgkin dans les classifications des lymphadénies envisagées sous le seul angle histologique.

L'étiologie de la Maladie de Hodgkin nous échappe ; le bacille diphtéroïde ne peut être considéré que comme un germe d'infection secondaire.

Les tentatives expérimentales pour établir la nature infectieuse de l'affection ont échoué, y compris nos expériences personnelles de greffes intra-ganglionnaires chez les animaux les plus divers.

N'y a-t-il pas lieu d'envisager le rôle d'un virus dans

le déterminisme de ce type si curieux de tumeurs malignes.

Ne faut-il pas rapprocher le granulome malin du sarcome infectieux des oiseaux, dont Peyton-Rouss a montré la nature filtrable du virus.

CHAPITRE VI

—

ÉTUDES SUR LES PASTEURELLOSES

Contribution à l'étude des pasteurelloses à propos d'un cas de pasteurellose humaine. Avec MM. Teissier, Reilly, et Rivallier. 1° *Congrès de Strasbourg*, octobre 1921.

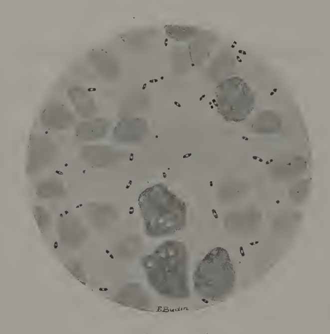
Journal de Physiologie et de Pathologie générale, tome 20, n° 2, 1er mémoire, p. 212, 225, 2e mémoire, p. 241, 255.

ETUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Dans un cas de pleurésie à évolution subaiguë, nous avons isolé un microbe présentant tous les caractères d'une pasteurella ; c'était un coccobacille polymorphe immobile, ne prenant pas le Gram, non sporulé ni cilié, troublant le bouillon en formant un voile, ne liquéfiant pas la gélatine, ne donnant pas de culture sur pomme de terre, anaérobie facultatif, produisant de l'indol et subissant l'action lytique de la bile.

L'action pathogène et la virulence de ce germe ont été étudiées dans de nombreuses expériences qui nous ont

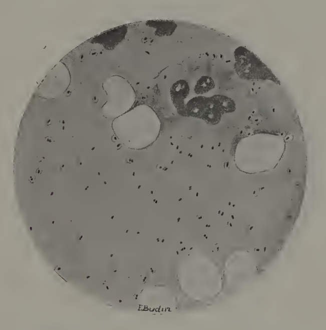
permis de reconnaître qu'il n'y a qu'un nombre très restreint d'animaux réfractaires à l'inoculation de ce coccobacille ; ce sont le chat et la poule. Tous les autres animaux de laboratoire sont réceptifs, souris, cobaye, lapin, chien, rat, pigeon. La souris manifeste une réceptivité



Pasteurella. Pulpe de la rate d'une souris inoculée avec le pus pleural

extrême vis-à-vis du germe étudié ; l'inoculation souscutanée de 1/10 de millionnième de centim. cube amène constamment la mort de l'animal. On peut donc dire que, pratiquement, le germe tend à l'unité. La virulence sur le cobaye est également très grande ; la mort survient à des doses de 1 millionnième de centim. cube.

Les différentes voies d'infection sous-cutanée, péritonéale, oculaire, digestive et aérienne, ont toutes mis en évidence l'extrême virulence de ce coccobacille. A l'autopsie du cobaye, on trouve des lésions caractérisées par de l'œdème gélatiniforme au point d'inoculation, une

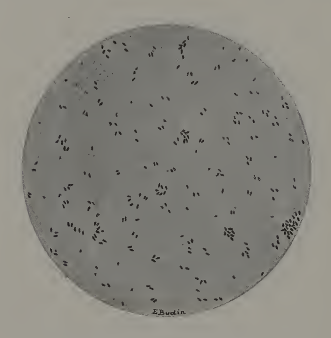


Pasteurella-Frottis du pus péritonéal chez le cobaye

hypertrophie ganglionnaire du territoire infecté, des lésions de périhépatite diffuse ; enfin des hémorragies viscérales plus ou moins intenses.

Toutes les voies d'infections ont été réalisées chez le lapin qui est aussi très sensible au germe étudié.

Le chien présente une sensibilité à un moindre degré. Il est curieux de remarquer que le coccobacille isolé, si pathogène pour la plupart des animaux de laboratoire, ne détermine pas de contagion inter-animale. Il agit par son pouvoir virulent, non par sa toxicité ; il



Pasteurella-Culture sur gélose

détermine expérimentalement une septicémie et des lésions locales à la façon des agents classés dans le groupe dit des septicémies hémorragiques. On sait que les auteurs et tout spécialement M. Lignières ont décrit plusieurs variétés de pasteurellæ. La question de l'indi-

vidualité des divers germes isolés dans ce groupement demeurait donc en débat.

L'étude que nous avons faite montre que, conformément aux recherches de Chamberland et Jouan, l'identification des différents types de pasteurellæ n'est pas seulement justifiée par la ressemblance de leurs caractères morphologiques ou culturaux, mais aussi par le fait des réactions humorales croisées témoignant de l'existence d'un antigène de groupe.

RÉACTIONS HUMORALES

Avant de rappeler ici l'étude de ces réactions sérologiques, nous reprendrons brièvement nos expériences sur l'immunisation active des animaux. Au moyen de cultures chauffées injectées sous la peau, nous sommes parvenus à vacciner les cobayes, mais jamais les lapins. Chez ces derniers, on pouvait observer une ébauche d'immunité, lorsque l'épreuve était faite avec un virus atténué. Dans les cas où le coccobacille était très virulent, le lapin, si bien préparé qu'il fût, ne résistait jamais à l'inoculation d'épreuve.

Chez le chien, la maladie provoquée par inoculation intra-veineuse confère l'immunité.

La recherche des réactions humorales des animaux vaccinés a mis en évidence : 1° la présence d'agglutinines surtout nettes chez le chien ; 2° la présence de sensibilisatrices déviant le complément ; 3° la présence

de propriétés immunisantes du sérum, particulièrement évidente avec le sérum du chien immunisé.

Le diagnostic bactériologique du coccobacille que nous avons étudié permet de donner à ce germe une place dans la systématique générale.

1° Il se différencie d'avec le bacille pesteux par les caractères suivants : sa forme en coccus, plus accentuée, sa taille, plus petite ; l'absence de formes d'involution, son développement plus marqué à 38°, son action pathogène très marquée pour le lapin et pour le pigeon qui est un animal réfractaire à la peste. Mais l'épreuve cruciale de différenciation est la recherche de l'action préventive du sérum anti-pesteux qui, à doses même extrêmement élevées, ne détermine aucune protection de l'animal. D'autre part, nous avons montré que le germe étudié n'est pas agglutiné par le sérum d'un malade atteint de peste confirmée, et inversement, le sérum d'un animal immun vis-à-vis du coccobacille est dépourvu de toute agglutinine à l'égard du bacille pesteux.

2° Le bacille étudié ne peut donc être assimilé au bacille de Yersin, prend-il par contre une place légitime dans le cadre des pasteurellæ ? Cette identification de notre coccobacille au groupe des pasteurellæ est fournie par toute une série d'arguments : l'inoculation de ce germe reproduit chez les animaux une septicémie à type hémorragique, exactement superposable à celle réalisée par les pasteurelloses naturelles de ces animaux. D'autre part, l'étude des réactions humorales croisées met en évidence :

1° Des *co-agglutinines* ; c'est ainsi que le sérum d'un

chien vacciné vis-à-vis de notre coccobacille offre des co-agglutinines à l'égard du bacille du choléra des poules et de celui de la pasteurellose naturelle du lapin.

2° Des *co-sensibilisatrices* ; en effet, le sérum de l'animal immun vis-à-vis du coccobacille contient des co-sensibilisatrices en présence de la pasteurella du lapin et du choléra des poules.

3° Des *co-immunisines*, nous les avons envisagées successivement vis-à-vis du choléra des poules et de la pasteurella du lapin. Nous ne pouvons entrer dans le détail de ces expériences qui montrent que le coccobacille isolé dans notre observation et inoculé à une poule l'immunise vis-à-vis d'une inoculation virulente du bacille du choléra des poules.

D'autre part, le sérum d'un chien immunisé vis-à-vis du coccobacille possède un pouvoir préventif contre l'inoculation du choléra des poules à des animaux sensibles.

De même, le sérum de l'animal immunisé vis-à-vis du coccobacille confère une immunité à l'égard de la pasteurellose spontanée du lapin.

L'ensemble de ces expériences classe sans aucune ambiguité possible le germe étudié par nous, sous le nom de coccobacille G, dans le groupe des pasteurellæ. Elles montrent enfin qu'il ne peut y avoir de limites bien tranchées entre les différents types de pasteurellæ suivant l'espèce parasitée.

INFECTION ET IMMUNITÉ CUTANÉES

Au cours de nos études sur la pasteurellose, nous avons été amenés à envisager d'une façon toute particulière l'infection et l'immunité par voie cutanée chez le cobaye.

En badigeonnant la peau épilée, mais non rasée de cet animal avec le coccobacille rendu très virulent par passages alternatifs sur la souris et sur le cobaye, nous avons pu provoquer des lésions complètes vésiculo-pustuleuses avec œdème, hyperthermie et mort de l'animal.

Si la même expérience est faite avec une culture âgée de 24 heures, et par conséquent, moins virulente que dans l'expérience précédente, on obtient une rougeur limitée à la zone de frottement; la peau offre un semis de petites vésico-pustules miliaires, sans infiltration sous-jacente, ces vésicules se rompent vers le 2e ou le 3e jour, elles sont remplacées par de fines croûtelles et vers le 10e jour, la peau reprend son aspect normal.

Durant cette réaction cutanée, l'animal présente une légère élévation de température et de l'amaigrissement, mais en aucun cas, l'animal ne succombe. La réaction ainsi obtenue sur la peau est nettement spécifique et la preuve en est fournie par la présence dans le liquide des vésicules, de coccobacilles en très grand nombre. Ce curieux phénomène s'est toujours montré semblable à lui-même sur un très grand nombre d'animaux en expérience.

On peut donc, en atténuant la virulence par vieillissement de la culture, obtenir une réaction cutanée dégradée se résumant en un simple placard érythémateux.

D'autre part, si au lieu d'épiler le tégument du cobaye, on le rase et si l'on pratique l'application de la culture au moyen d'une pipette réalisant des scarifications, on obtient la mort de l'animal. Il ressort donc de ces expériences que, dès que la surface du derme est intéressée par l'inoculation, la mort est assurée. Au contraire, pour que l'animal survive, il est indispensable que la lésion reste strictement limitée aux plans superficiels de l'épiderme.

La lésion provoquée sur l'épiderme du cobaye détermine une immunité sur la zone cutanée primitivement intéressée et qui devient réfractaire à une nouvelle tentative d'inoculation alors même que cette dernière est précédée d'excoriations profondes, mais, fait intéressant, à distance, la peau n'offre aucune immunité appréciable, c'est-à-dire qu'une nouvelle inoculation pratiquée ailleurs qu'au niveau de la zone primitivement inoculée, détermine une vésiculation semblable à celle de la primo-infection.

Quant à l'immunité générale du cobaye, elle a été acquise chaque fois que la réaction locale a été franchement vésiculeuse. Lorsque, au contraire, la réaction cutanée s'est bornée à une simple plaque érythémateuse, l'immunité générale du cobaye est nulle ou peu marquée.

Nous avons noté que, dans le cas où l'immunité était acquise, le sérum ne renfermait pas d'anticorps.

De l'ensemble de ces recherches, il apparaît donc possible chez le cobaye, avec le germe étudié et dans des conditions déterminées, de circonscrire en une maladie locale une infection hautement septicémique.

C'est là un des points qui nous semble les plus intéressants à mettre en évidence. Il est également curieux de les rapprocher, sans d'ailleurs les identifier, avec les phénomènes observés par Besredka, constatant que la friction de la peau rasée du cobaye avec des bacilles charbonneux détermine une lésion curable, à la suite de laquelle l'animal supporte l'inoculation du virus aussi bien par voie sous-cutanée que par voie extra-cutanée.

Il semble donc que, dans certaines conditions, soit dévolue à la peau une action défensive au cours de laquelle l'organisme acquiert une immunité tissulaire indépendante de toute propriété humorale. Nos recherches sont un curieux exemple de ce fait brutal et bien acquis : Un germe d'une virulence extrême, sidérant constamment toute la défense organique, limite son action pathogène à une simple réaction locale inflammatoire lorsque l'épiderme entre seul en conflit avec lui.

CHAPITRE VII

—

ETUDES SUR LA ROUGEOLE

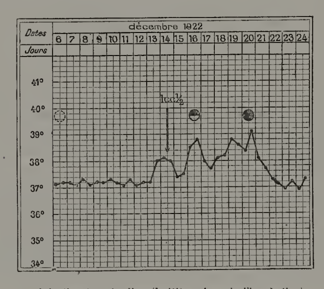
La prophylaxie de la rougeole par le sérum de convalescent et ses indications. Avec H. Méry et Joannon.
1° *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 3 février 1923;
2° *Bulletin Médical*, n° 12, 1923.

La valeur prophylactique de sérum des convalescents de rougeole a été établie par les travaux de Charles Nicolle et Conseil en juillet 1918. La méthode fut employée en Amérique et surtout en Allemagne où bientôt elle s'est généralisée.

Nous avons fait l'expérience de ce procédé de prophylaxie dans un des milieux collectifs où la rougeole est si meurtrière, c'est-à-dire à l'Asile des débiles de Médan ; à 2 reprises, nous avons pu enrayer des épidémies de rougeole, avec un complet succès. Nous nous bornerons ici à préciser la technique et les indications de l'emploi de sérum de rougeoleux.

Le sérum utilisé a été recueilli à la clinique des Maladies Infectieuses ; il provenait de convalescents adultes et il a

été prélevé au moment de leur sortie, c'est-à-dire vers le 15ᵉ jour. La recherche systématique de la réaction de Wassermann a toujours été pratiquée avant la récolte ; le sérum est conservé à la glacière, après avoir été chauffé une demi-heure à 56°. Il est ensuite réparti en ampoules. L'injection préventive doit être faite à une date aussi

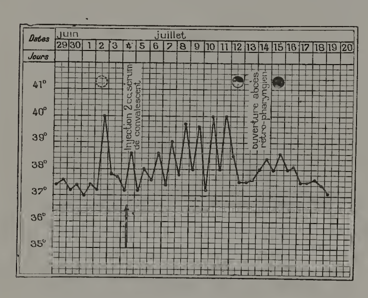


Injection trop tardive (huitième jour de l'incubation)
(disque blanc et noir : invasion)
(disque noir : éruption)

rapprochée que possible au début de la période d'incubation, avant le 6ᵉ jour. Cette date passée, l'action préventive est incertaine, mais la maladie a une évolution atténuée dans sa durée et son intensité ainsi qu'en témoigne la courbe ci-jointe.

La dose à injecter, en une seule fois, varie suivant

l'âge de l'enfant ; chez le nourrisson, 2 cmc. suffisent ; chez l'enfant plus âgé, cette dose sera de 4 à 6 cmc. La dose varie également suivant la période de l'incubation où l'injection est faite. Nous avons vu que la dose est également fonction de l'état de morbidité du sujet, une



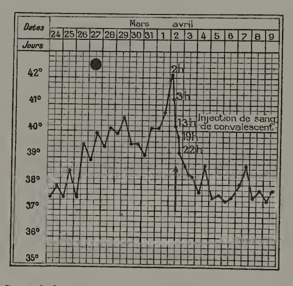
Injection quantitativement insuffisante chez un nourrisson atteint d'une affection aiguë

disque blanc et noir : invasion)
(disque noir : éruption)
disque pointillé : date présumée de la contamination

maladie intercurrente pouvant rendre incomplète l'action prophylactique.

La voie d'introduction était la voie sous-cutanée, mais on pourrait employer la voie intramusculaire dans les cas où l'injection est faite tardivement.

Il importe d'insister sur le fait que l'injection ne donne qu'une protection momentanée ; on ne saurait donc voir en elle un moyen de prophylaxie durable de la rougeole. Son rôle doit se borner à protéger momentanément de la rougeole les enfants pour lesquels cette maladie re-



Rougeole hypertoxique traitée par le sang de convalescent
disque noir : éruption)

présente une menace grave, les *agglomérations* de nourrissons, *pouponnières*, *crèches*, les *débiles*, les *tuberculeux*, d'une façon générale tous ceux pour lesquels la rougeole représente une aggravation possible d'un état antérieur. On pourrait envisager l'application de la méthode aux *écoles maternelles*, mais nous ne croyons pas qu'elle puisse être étendue d'une façon systématique à

l'école primaire, pour deux raisons : la protection seulement éphémère contre la maladie qui nécessiterait un renouvellement incessant des injections, d'autre part l'impossibilité de constituer des stocks suffisants.

L'application de la méthode dans les familles doit être laissée à l'appréciation du médecin qui jugera de l'intérêt qu'il peut y avoir à prémunir tel ou tel enfant du milieu en raison de son âge et de son état de santé antérieur.

Enfin, dans les services hospitaliers où les rougeoles secondaires sont souvent si graves, la sérothérapie préventive sera employée pour arrêter des épidémies menaçantes, elle devra être appliquée également aux cas d'erreur de diagnostic qui ont pénétré dans les salles de rougeoleux.

Nous attirons aussi l'attention sur la nécessité de régler l'emploi de la sérothérapie préventive pour éviter sa généralisation inutile et pour réaliser la récolte de sérum avec toutes les garanties techniques indispensables.

CHAPITRE VIII

—

ETUDES DE DIVERSES INFECTIONS

FIÈVRE TYPHOIDE

Septicémie éberthienne subaiguë à manifestations méningées et pleurales simulant la méningite et la pleurésie tuberculeuse. Longue persistance de séquelles ostéo-périostées. Avec F. Cottin. (*Société médicale des Hôpitaux*, 28 janvier 1916).

On sait combien la recherche bactériologique du bacille d'Eberth a modifié la conception de la fièvre typhoïde et en a élargi le tableau clinique. Quand les manifestations méningées surviennent à la période d'état de la fièvre typhoïde, il n'est pas difficile de rattacher à l'infection en cours l'accident nerveux.

Il n'en est plus de même lorsque les phénomènes piemériens apparaissent à titre isolé. C'est ainsi que se réalise le méningo-typhus où tous les signes initiaux sont ceux d'une méningite aiguë; ultérieurement, évoluent les signes classiques de la fièvre typhoïde. Dans certains

cas même, les méningites éberthiennes primitives ne sont ni accompagnées, ni suivies d'aucun signe de dothiénenthérie.

Très généralement, ces méningites primitives réalisent les symptômes des méningites aiguës cérébro-spinales. Notre observation, au contraire, était bien celle d'une méningite primitive, mais simulant une évolution tuberculeuse subaiguë avec lymphocytose du liquide céphalo-rachidien.

En même temps, évoluait une pleurésie à caractère subaiguë ; rien ne permettait donc de soupçonner dans ce tableau une infection éberthienne ; aussi, le diagnostic porté fût-il celui de méningite tuberculeuse, mais un ensemencement du liquide céphalo-rachidien fait à tout hasard permit de constater le bacille d'Eberth qui fut également retrouvé par l'hémoculture et dans l'ensemencement du liquide pleural.

Il s'agissait donc d'une septicémie typhique, à manifestation exclusivement méningée et pleurale et sans phénomènes intestinaux.

GONOCCOCIE

Pleurésie double à gonocoque. Identification du germe dans le liquide pleural. Réactions spécifiques dans le sérum sanguin. (*Publiés dans les cliniques de l'hôpital Cl. Bernard*).

Nous ne retiendrons de cette observation que les recherches techniques que nous avons pratiquées avec le Dr Reilly.

1° Dans le liquide nous avons trouvé un coccus présentant tous les caractères culturaux, morphologiques et biologiques du gonocoque ;

2° Examen des propriétés humorales :

La réaction d'*agglutination*, effectuée avec le sérum de la malade vis-à-vis du gonocoque isolé ou d'un gonocoque de collection, est positive.

La réaction de *fixation* fournit de même un résultat nettement positif.

Ce cas apporte une confirmation complète à l'existence des pleurésies à gonocoques, confirmation qui, jusqu'ici, n'avait pas été donnée avec toute la rigueur désirable.

TUBERCULOSE

Nous avons étudié différentes manifestations tuberculeuses dont nous rapporterons l'exposé à propos des lésions viscérales.

SYPHILIS

(*Voir plus loin*).

DEUXIÈME PARTIE

ETUDES ET RECHERCHES

RELATIVES A LA

DERMATO-SYPHILIGRAPHIE

CHAPITRE I

—

ÉTUDES SUR LES ÉRYTHÈMES

Reproduction expérimentale de certaines dermatoses de la série des érythèmes par l'injection intradermique de tuberculine et de divers sérums. Avec M. Thibierge. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 30 avril 1909).

Réaction cutanée expérimentale chez un sujet atteint de dermatite bulleuse, prédisposition et immunité régionales. Avec M. Thibierge. (*Société de dermatologie et de syphiligraphie*, 7 mai 1914).

Nous avons été amenés à faire une série d'études sur la réactivité cutanée. On sait que MM. Chauffard et Troisier, frappés de l'analogie existant dans certains cas entre l'intra-dermoréaction tuberculinique et les infiltrats d'érythème noueux, ont pratiqué à distance des éléments spontanés, des injections intradermiques de tuberculine chez une malade atteinte d'érythème noueux. Les lésions provoquées furent identiques aux lésions spontanées, et les auteurs en concluent à

l'identité pathogénique, d'où pour eux, un nouvel argument à l'appui de l'origine tuberculeuse de l'érythème noueux.

Au cours de recherches sur la sensibilité cutanée, nous avons remarqué que chez toute une série de malades atteints de diverses dermatoses de la série des érythèmes, l'injection intra-dermique de tuberculine provoque une réaction locale qui revêt souvent le type dermatographique des éléments spontanément apparus. D'autre part, nous avons également remarqué que chez ces même malades, l'injection intra-dermique de sérum anti-diphtérique, anti-tétanique ou physiologique provoquait des réactions locales de type analogue. Nos expériences traduisent, chez les sujets atteints d'érythème, une réactivité toute spéciale du tégument; que ce soit en vertu d'une prédisposition personnelle permanente ou d'une prédisposition passagère, leur tégument est sensibilisé aux agents toxiques et toxiniques. Il est en instance d'éruption et des sollicitations diverses sont capables de reproduire la dermatose dont ils sont porteurs et plus spécialement le type même d'éruption qui, au moment précis où intervient la sollicitation, se serait spontanément développé.

On sait combien, depuis l'époque à laquelle nous avons publié ces observations, les phénomènes de sensibilité et de réactivité régionales ont été étudiés en dermatologie.

Cette sensibilisation cutanée existe tout particulièrement dans les territoires qui sont atteints par l'éruption. Nous avons pu, ainsi, la mettre en évidence dans des ré-

gions atteintes de dermatite bulleuse du type Duhring-Brocq et uniquement dans les zones atteintes Cette sensibilisation se généralisait à mesure que s'étendait la dermatose en cours.

Erythème induré de Bazin. Réaction cutanée positive et disparition des éléments primitifs à la suite d'injections intradermiques de tuberculine. — Avec M. G. Thibierge. (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mai 1909).

Nous avons mis en évidence dans ce travail non seulement que l'injection intradermique de tuberculine est positive chez un malade atteint d'érythème induré, fait banal, la nature tuberculeuse de cet érythème étant connue, mais surtout que la tuberculine en injections intradermiques produit d'une façon surprenante, la résolution des éléments profonds de cette dermatose.

Devant ces faits, la méthode a été généralisée et actuellement, sa valeur a été consacrée par diverses communications, elle est reconnue par la majorité des dermatologistes.

Intra-dermoréaction locale à la tuberculine dans le lupus vulgaire. Contrôle de la guérison du lupus. — Avec M. G. Thibierge. (*Annales de Dermatologie et de syphiligraphie*, 1909).

Nous avons insisté sur le rôle que peut avoir une réaction tuberculinique pour contrôler localement la guérison du lupus. La réaction de foyer obtenue permet de déceler aisémcnt des nodules lupiques, suscep-

tibles de passer inaperçus et d'échapper ainsi à l'action thérapeutique.

OBSERVATIONS DERMATOLOGIQUES

Acariens et cancers. — Avec MM. A. Borrel et Gorescu. (*Annales de l'Institut Pasteur*, févr. 1909).

Dans ce mémoire, nous avons étudié une série d'épithéliomas jeunes de la face.

Constamment nous avons retrouvé la présence d'acariens (probablement des démodex) dans les follicules en voie de transformation cancéreuse.

Il est possible de faire l'hypothèse que l'acarien serait le vecteur, l'agent d'inoculation d'un virus cancéreux encore inconnu.

Sporotrichoses dermo-épidermiques avec lésion du pharynx, du larynx, du tibia. — Avec M. G. Thibierge. (*Société Médicale des Hôpitaux*, 19 mars 1909).

Les faits rapportés sont parmi les premiers où les lésions sporotrichosiques apparaissaient avec une grande dissémination cutanée et muqueuse.

Favus du scrotum. — Avec M. Pellier (*Société de Dermatologie*, avril 1919).

Sclérodermie en bande. — Avec M. G. Thibierge (*Société de Dermatologie* juillet 1919).

Papillomes de la langue. — Avec M. Cl. Simon (*Annales de Dermatologie*, 1918).

La séméiologie des œdèmes de la face. — Avec M. Bontelier (*Le Bulletin médical*, n° 28, 1920.

CHAPITRE II

—

ÉTUDES SUR LA SYPHILIS

RECHERCHES SUR LES RÉACTIONS HUMÉRALES

Recherches sérologiques au cours de la période primaire de la syphilis. Avec Clément Simon (*Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, tome VII, 1919, page 17.

Entre autres recherches sur les réactions de Wassermann au cours de la syphilis, notre attention a été particulièrement attirée sur l'étude de la valeur comparative de la méthode classique de Bordet-Wassermann et des méthodes simplifiées.

D'autre part, nous nous sommes efforcés de démêler les influences que pouvaient subir les courbes sérologiques pendant la période primaire de la syphilis, du fait de la précocité de l'accident au moment du début du traitement,ou du fait de l'intensité de l'action thérapeutique.

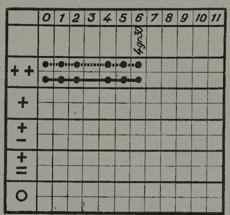
C'est là, en effet, la question la plus importante pour le praticien qui demande à la séro-réaction la précision d'un diagnostic, et qui doit savoir jusqu'à quel point il peut en espérer un guide thérapeutique et un facteur pronostique.

Notre travail a été basé sur l'étude de 90 chancres syphilitiques dont le diagnostic clinique a été confirmé par la présence de tréponèmes. La double réaction de Bordet et de Hecht a été faite avant tout traitement et elle a été poursuivie chaque semaine pendant tout le séjour hospitalier qui fut d'un mois et demi dans les cas étudiés.

La technique employée pour la réaction de Bordet-Wassermann fut la technique classique précédée de dosages rigoureusement effectués. La réaction de Hecht fut faite après la recherche de l'index hémolytique de chaque sérum ; les résultats des réactions obtenues furent portés sur des graphiques dont nous donnons ci-contre les schémas ; et de l'ensemble de nos cas, nous avons pu dégager 4 types assez nets de réactions sérologiques.

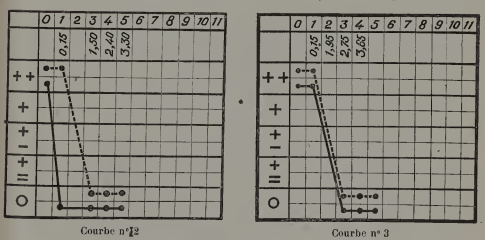
Nous les envisagerons successivement pour la réaction de Wassermann et pour la réaction de Hecht.

Réaction de Wassermann. — Dans un premier groupe de faits, la réaction de Bordet-Wassermann est restée positive sans fléchissement pendant tout le séjour hospitalier et malgré tout l'effort thérapeutique (le traitement fut fait dans tous les cas par la méthode mixte, arséno-benzol et cyanure de mercure).



Courbe n° 1

Dans un deuxième groupe de faits, de beaucoup le plus fréquent, la courbe de réaction, après une période de positivité variable, devient négative et s'y maintient, la chute de la réaction peut être réalisée en une semaine dans quelques cas, le plus souvent en trois ou cinq.

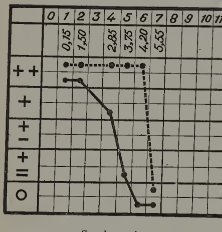


Courbe n° 2 Courbe n° 3

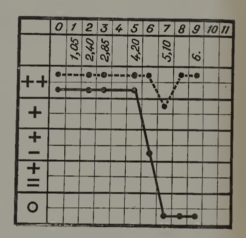
N.?B. — Dans la première rangée horizontale de toutes les courbes sont notées les semaines d'hospitalisation.

Dans la 2e rangée sont portées les doses d'arséno-benzol au moment des réactions.

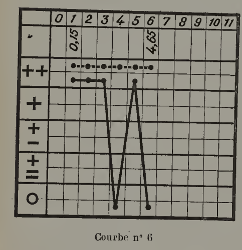
La réaction B. W. est inscrite en trait plein, la réaction de Hecht est en pointillé.



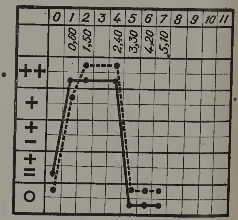
Courbe n° 4



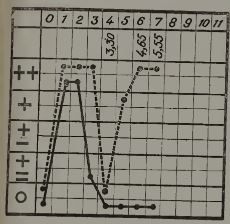
Courbe n° 5



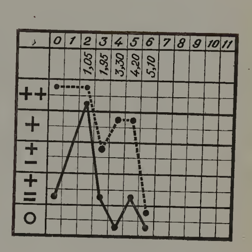
Courbe n° 6



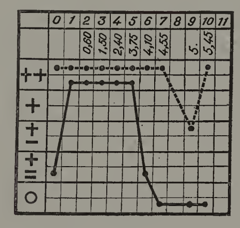
Courbe n° 7



Courbe n° 8



Courbe n° 9



Courbe n° 10

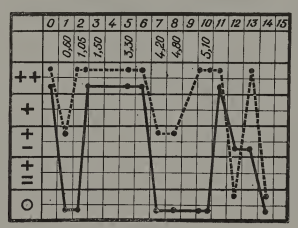
Dans le 3[e] groupe de faits, le type de la réaction est constitué par des séries d'oscillations qui échappent à toute règle ; elles passent des signes positifs aux signes négatifs alternativement ; quelquefois, à la sortie de l'hôpital, les malades offraient des réactions définitivement négatives.

D'autres, au contraire, et malgré un traitement analogue, demeuraient encore positives.

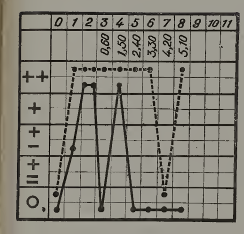
Ces oscillations ont paru se grouper le plus souvent à la phase initiale du graphique, mais elles ont pu aussi être observées à la fin du tracé.

Le quatrième type observé, dans quelques cas seulement, est constitué et réalisé par le caractère constamment négatif de la réaction.

Réaction de Hecht. — En systématisant comparativement les graphiques de la réaction de Hecht, on met

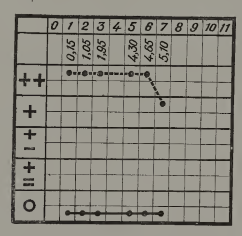


Courbe n° 11



Courbe n° 12

Courbe n° 13



Courbe n° 14

aussi en évidence les données principales qui distinguent ces deux méthodes.

Cette réaction, en effet, a été observée très souvent irréductible chez nos malades ; 51 réactions irréductibles de Hecht, contre 21 réactions irréductibles de Wassermann.

Quand la réaction de Hecht devient négative, elle ne le devient que beaucoup plus tard après la réaction de Wassermann, c'est-à-dire vers la sixième semaine de traitement.

En aucun cas, nous avons noté la réaction de Hecht constamment négative, contrairement à ce qui a été noté pour la réaction de Wassermann dans 6 cas.

L'ensemble de ces données nous permet de comparer les deux méthodes étudiées parallèlement ; le pourcentage nous a donné pour la réaction de Hecht une positivité de 100 o/o ; pour la réaction de Bordet-Wassermann, un chiffre de 93 o/o.

D'autre part, il est fréquent que la réaction de Bordet-Wassermann ne devienne positive que dans un délai variant de une à trois semaines, après la positivité de la réaction de Hecht.

En plus de ces caractères de précocité, le graphique des réactions de Hecht se distingue de ceux de la réaction de B.-W. par la plus grande persistance des réactions au sérum non chauffé par rapport aux procédés classiques.

Enfin, le nombre des courbes oscillantes des réactions de Hecht est moindre que celui des courbes oscillantes des réactions de B.-W.

En résumé, cette comparaison des deux modes de réaction nous conduit à conclure : La réaction de Hecht est plus constante, plus durable, plus précoce que la réaction de B.-W.. Faut-il en déduire que la réaction de Hecht doit remplacer celle de B.-W. ? *Nullement.* On connaît trop le danger que comporte la réaction simplifiée, qui ne peut avoir de valeur que si elle est accompagnée de la recherche et de l'interprétation de l'index hémolytique. Il s'agit dès lors d'une technique complexe et qui reste encore dangereuse ; l'index fort ou au contraire l'index faible, peut donner des résultats erronés qui font éliminer le diagnostic de syphilis ou conclure faussement à son existence.

Il ne faut donc, en aucun cas, employer la réaction de Hecht isolée.

Par contre, elle fournit des renseignements précieux quand on l'emploie conjuguée pour ainsi dire avec la réaction de B.-W. On réunit alors la sensibilité de l'une à la précision de l'autre et on peut suivre plus longtemps et plus judicieusement les réactions humorales des malades atteints de chancres syphilitiques.

Les signes sérologiques du début influencent grandement le tracé des courbes, comme il ressort nettement de l'examen de nos observations. A ce point de vue, nous les avons classées en 4 catégories :

La première est caractérisée avant tout traitement par la réaction de Bordet-Wassermann et la réaction de Hecht également négative. Pour ce groupe, le plus favorable, la réaction de B.-W ayant été transitoirement

positive, est toujours, après traitement, redevenue négative ; la réaction de Hecht ne l'est redevenue que dans 54 o/o des cas.

La seconde catégorie comporte des faits dans lesquels on notait la positivité de la réaction de Hecht, la réaction de Wassermann étant négative. Dans ces cas, la réaction de Wassermann après avoir été transitoirement positive n'est plus redevenue négative que dans 82 o/o et la réaction de Hecht dans 35 o/o des cas.

Dans la troisième catégorie, les deux réactions étaient positives avant tout traitement ; après le séjour hospitalier dans les conditions de temps et de traitement décrites, la réaction de Wassermann est devenue négative dans 68 o/o des cas, et la réaction de Hecht dans 28 o/o des cas.

Enfin, la 4e catégorie est représentée par des malades qui ont également les deux réactions positives, mais chez lesquels des accidents secondaires sont déjà associés à l'accident primitif. Dans ces cas, la réaction de Wassermann n'est plus devenue négative, dans le laps de temps de nos observations, que dans 25 o/o des cas et la réaction de Hecht dans 8 o/o seulement. Le tableau ci-joint schématise ces résultats.

En d'autres termes, étant donnés les signes sérologiques du début, on peut établir une sorte de *séro-pronostic* en ce qui concerne l'évolution des courbes humorales. Mais nous nous gardons de déduire, du pourcentage de négativité des réactions dans telle ou telle des catégories envisagées, la moindre indication concernant le pronostic général de l'infection syphilitique. Il nous a

semblé, d'autre part, assez évident que les doses nécessaires de médicament, pour obtenir la négativité des réactions, sont progressivement croissantes à mesure que les signes humoraux du début s'accentuent davantage; mais nous insistons sur le danger qu'il y a à croire à une action thérapeutique efficace du fait que les courbes sérologiques sont tombées à la négativité. Nous avons observé au bout de deux semaines de traitement des réactions négatives, il serait absurde de tirer de ce fait un critérium de stérilisation.

Signes des réactions sérologiques avant le traitement	Pourcentage des réactions négatives après le traitement	
	R. B. W.	R. DE HECHT
$W_0 H_0$	100 %	54 %
$W_0 H_+$	82 %	35 %
$W_+ H_+$	68 %	28 %
$W_+ H_+ \Sigma^2$	25 %	8 %

D'autre part, certaines réactions de fixation demeurent positives malgré des doses de novarsénobenzol ayant atteint 7 et 8 grammes; nous estimons que la poursuite ininterrompue du traitement est alors dangereuse et non justifiée.

On s'expose en somme, en se guidant uniquement sur des réactions sérologiques, à réaliser un traitement insuffisant ou à le prolonger inutilement jusqu'à une dose qui peut être toxique. L'étude des réactions ne peut

donc avoir qu'une valeur relative dans la direction de la thérapeutique spécifique à la période primaire. A cette époque, en effet, elles traduisent l'état humoral complexe créé par l'infection traitée et elles peuvent avoir des modifications oscillantes inattendues, rendant difficile et dangereuse toute systématisation exclusive.

L'index anti-hémolytique des réactions de Wassermann. Essai de mesure. La partie infravisible de la réaction de fixation. — (*Société Médicale des Hôpitaux*, 28 novembre 1918).

Dans la pratique des réactions de Wassermann, nous avons été bien vite amenés à reconnaître que la méthode colorimétrique, employée pour juger le résultat, identifie entre elles des réactions qui répondent à une même teinte et qui cependant sont extrêmement dissemblables, puisque par la méthode de la dilution du sérum, on peut facilement établir la valeur de cette différence.

Nous avons proposé d'étalonner les résultats obtenus en établissant l'index anti-hémolytique de la réaction. Et ainsi, il est possible d'évaluer des différences notables entre des réactions de même aspect. Nous n insisterons pas sur la question technique consistant à calculer la quantité du volume alexique nécessaire pour provoquer secondairement l'hémolyse dans les tubes de la réaction positive. Cette méthode permet facilement :

1° de noter les résultats des réactions de Wassermann par le calcul de l'index anti-hémolytique des milieux réalisés.

2° d'établir des différences entre des réactions qui, sous un même aspect de positivité, ont des valeurs antihémolytiques jusqu'à 10 fois plus fortes.

3° de connaître une partie infravisible, dans les réactions de Wassermann, répondant à des variations maxima qui passeraient inaperçues par l'emploi des méthodes colorimétriques.

OBSERVATIONS ET ETUDES DIVERSES

Etude d'une famille d'hérédo-syphilitiques. — Avec M. A. Barré. (*Presse Médicale* n° 65, 1910).

Etude, faite au point de vue technique et clinique, montrant les résultats comparatifs obtenus chez tous les enfants d'une même famille par la recherche de la réaction de Wassermann dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, par la recherche de l'albumine et la lymphocytose rachidienne.

Méningo-Myélite syphilitique avec radiculite gommeuse. Avec Tinel. (*Voir plus loin*).

Syphilis, paralysie diphtérique, herpès vélopalatin. Avec Pélissier. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 5, octobre 1911).

Réaction de Wassermann positive dans un liquide de pleurésie tuberculeuse au cours d'une syphilis secondaire. Avec M. F. Bezançon. (*Société des Etudes scientifiques sur la tuberculose*, juillet 1912).

Chancre de la gencive chez un tapissier. (Observation médico-légale). Avec Legrain. (*Société de dermatologie*, décembre 1919).

Chancre redux traité par le néosalvarsan. (*Journal des maladies vénériennes*, 1915).

Chancre mou de la verge et lymphangite abcédée. *Annales de dermatologie*, 1908.

L'Allergie dans la syphilis. *Etude critique*. Avec Boutelier, sous presse. (in *Bulletin Médical*).

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDES ET RECHERCHES

CONCERNANT

DIVERSES LÉSIONS ORGANIQUES OU TROUBLES FONCTIONNELS

I

ETUDES DE PATHOLOGIE MÉNINGÉE ET NERVEUSE

MÉNINGITE

Les états méningés des tuberculeux. Avec M. Tinel.
1° *12e Congrès de Médecine*, Lyon, 25 octobre 1911.
2° *Revue de Médecine*, n° 14, 10 avril 1912.

Nous avons groupé, sous le nom d'états méningés chez les tuberculeux, une série de faits cliniques observés dans les services du professeur Landouzy et du professeur Bezançon, caractérisés par des syndromes méningés bénins. Variables dans leurs expressions cliniques, éphémères ou prolongés, légers ou intenses, ces états ont pour caractère constant d'être transitoire. Ils ont tendance à rétrocéder complètement, et ce caractère suffit à lui seul pour les distinguer de la méningite tuberculeuse classique.

Nous avons rapporté un certain nombre de ces cas : les uns étaient caractérisés par de simples céphalées persistantes avec recrudescence souvent vespérale ; d'autres

étaient associés à des douleurs névralgiques à type radiculaire ; dans certains cas, s'ébauchait le tableau clinique d'une méningite tuberculeuse avec céphalée, vomissements, raideur de la nuque, réalisant parfois un syndrome alarmant, mais passager, parfois récidivant, toujours curable. On voit donc combien ces syndromes cliniques diffèrent de la méningite tuberculeuse classique mais aussi combien ils s'y rattachent par une série de faits curieux de transition. Les observations cliniques, l'étude de la ponction lombaire jointe à l'examen anatomique que nous avons pu faire des méninges quelques mois après plusieurs de ces crises méningées, nous ont permis de montrer que l'on pouvait diviser ces états méningés des tuberculeux en deux groupes : le *premier groupe* est constitué par les cas où les ponctions lombaires montrent une lymphocytose rachidienne, où le liquide tuberculise parfois le cobaye et où l'on trouve à l'autopsie, quelque temps après l'épisode méningé, une sclérose jeune avec formation lymphoïde et, quelquefois même, de petits tubercules miliaires cicatrisés ou en voie de cicatrisation.

Ces épisodes méningés représentent en réalité des méningites tuberculeuses atténuées ; ils sont à rapprocher des faits rapportés sous le nom de méningites tuberculeuses curables.

Le *second groupe* de faits est d'interprétation plus difficile ; il s'agit des cas où l'état méningé, même très intense, ne s'accompagne d'aucune réaction anatomique des méninges, ni lymphocytose, ni hyperalbumine. Or, chez deux de nos malades, la mort est survenue très peu

de temps, un mois et trois mois après la crise méningée. On pouvait dès lors s'attendre logiquement à l'évolution du processus anatomique cicatriciel.

Or, il n'existait aucune trace de sclérose jeune ou d'infiltration lymphocytaire; on constatait, au contraire, une sclérose méningée adulte, de date très ancienne, et présentant dans un cas même des formations nodulaires cicatricielles. Il ne peut plus être question ici de méningite atténuée. Il s'agit de crises paroxystiques survenant sur des méninges antérieurement touchées.

De pareils faits posent un double problème, celui des scléroses méningées latentes chez les tuberculeux et, d'autre part, celui des crises aiguës à type méningé survenant chez des malades sans réaction anatomique contemporaine.

Nous avons émis l'hypothèse que ces méninges étaient sensibilisées en quelque sorte par l'infection antérieure ; les réactions cliniques violentes sembleraient donc traduire l'état d'hypersensibilisation des méninges ou des centres sous-jacents à l'occasion de quelques poussées infectieuses légères ou de quelques décharges toxiniennes. Cette sensibilisation provoquée, par une atteinte antérieure locale apparaîtrait comme un phénomène comparable aux faits d'anaphylaxie locale, invoqués par le professeur Landouzy et réalisé, expérimentalement par lui avec Gougerot et Salin sur la séreuse articulaire du cobaye.

Un cas de méningite tuberculeuse guérie. (Avec le professeur Bezançon. *Société de la Tuberculose*, 12 juin 1913).

Observation des plus nettes de méningite tuberculeuse ayant guéri et dont la preuve a été faite par l'inoculation positive au cobaye.

La malade a été suivie pendant plus d'un an, nous avons cessé de la voir à ce moment ; elle était fort bien portante et enceinte de 5 mois.

Sciatique radiculaire avec autopsie. Avec Tinel (*Revue de Neurologie*, 30 octobre 1911).

Sciatique tuberculeuse. Avec Tinel (*Société de Neurologie*, mars 1911.

La notion des états méningés chez les tuberculeux nous a amenés à penser que des réactions méningées successives et atténuées peuvent être à l'origine de certains processus radiculaires.

Nous avons eu l'occasion de confirmer cette hypothèse par l'examen anatomique d'un sujet mort de méningite tuberculeuse, mais ayant présenté, à plusieurs reprises au cours des années précédentes, des crises violentes de sciatique gauche alternant ou coïncidant avec de vives céphalées.

L'autopsie nous révéla en effet, associées aux lésions récentes de méningite tuberculeuse aiguë, l'existence de lésions anciennes sclérosées méningées diffuses, et surtout l'exisence de foyers scléreux cicatriciels, parfois kystiques sur le trajet des racines lombaires et sacrées du côté gauche. Le processus inflammatoire était bien de nature tuberculeuse, car nous avons retrouvé dans la gaine méningée, de la 3e lombaire gauche, une tuberculose à centre caséeux. D'autre part, à côté des lésions

radiculaires, on constatait une sclérose du nerf sciatique, cette sclérose remontait jusqu'aux ganglions rachidiens eux-mêmes sclérosés.

On peut donc supposer que la même infection méningée a donné naissance aux deux ordres de lésions ; elle a majoré son action au point fragile du nerf radiculaire; région de filtration du liquide céphalo-rachidien ; mais elle a également provoqué dans le ganglion, comme dans le nerf, la sclérose des travées et des espaces conjonctifs.

Il s'agit donc d'une radiculo-névrite. Selon les cas, les lésions sont surtout marquées au niveau du ganglion ou au niveau du nerf et ainsi s'explique l'association si fréquente, mais très variable en intensité, des symptômes névritiques aux syndromes de radiculite.

Méningo myélite avec radiculites gommeuses syphilitiques. Xantochromie et coagulation massive du liquide céphalo-rachidien. Avec Tinel (*Progrès Médical*, n° 31, 3 août 1912).

Nous avons étudié une observation et une pièce anatomique recueillies dans le service du Professeur Bezançon, et nous avons pu mettre particulièrement en évidence l'origine méningée de la myélite syphilitique aiguë dans ce cas.

Il semble en effet que l'on puisse opposer deux grandes formes de myélite syphilitique, l'une par artérite progressive oblitérante, réalisant la dégénérescence progressive des faisceaux médullaires, l'autre, la myélite syphilitique aiguë ou subaiguë, d'emblée inflammatoire et

dégénérative et où l'infection médullaire semble consécutive à celle des méninges.

Cliniquement, il s'agit d'une femme syphilitique depuis 18 mois, ayant présenté, tout d'abord, des signes méningés avec radiculites multiples, puis atteinte secondaire et progressive de la moëlle avec paralysie flasque et atrophie ; la réaction inflammatoire se traduit par la lymphocytose, la xantochromie et la coagulation fibrineuse du liquide céphalo-rachidien.

Anatomiquement, l'examen révèle des lésions :

1° *Médullaires.* La moëlle présente des foyers de myélite dont un à type transverse et d'autres, plus petits, irréguliers, disséminés.

Ces foyers sont inflammatoires et dégénératifs d'emblée. Ils ne correspondent à aucune topographie vasculaire, tous les vaisseaux sont perméables. Les foyers de myélites offrent tous une disposition marginale ; cette disposition semble déjà traduire que l'invasion aiguë de la moëlle s'est faite par les méninges et consécutivement à leur infection.

2° *Radiculaires.* Les lésions de racines sont exactement du même ordre que celles de la moëlle, elles se disséminent sur les racines antérieure et postérieure ; sur plusieurs d'entre elles, on retrouve de petites gommes syphilitiques ; toutes celles-ci siègent souvent dans des interstices méningés séparant plusieurs racines accolées.

3° *Méningées.* Ces lésions sont considérables et généralisées, elles sont caractérisées par la congestion avec néo-formation de petits vaisseaux et par places, de véritables placards de pachy-méningite aiguë. Il y a donc

une superposition étroite de l'observation clinique et de l'examen anatomique démontrant l'origine méningée de cette forme aiguë de la myélite syphilitique.

MYASTHÉNIE

Myasthénie chez un tuberculeux. Avec le Prof. Landouzy et Tinel (*Soc. Méd. Hôpitaux*, 7 avril 1911).

Nous avons rapporté un cas de paralysie transitoire des membres à type myasthénique survenant par crises chez un tuberculeux où la pigmentation cutanée, l'hypotension et l'asthénie semblaient indiquer un trouble surrénal.

Il nous a paru logique de faire rentrer ce syndrome spécial dans le cadre de myasthénie bulbo-spinale, la participation bulbaire ayant été marquée par la dysarthie et la parésie des masticateurs.

LA PONCTION LOMBAIRE COMME AGENT THÉRAPEUTIQUE

De l'effet de la ponction lombaire sur certaines amblyopies. Avec MM. Ravaut et Velter. (*Gazette des Hôpitaux*, 24 juin 1909).

De l'influence de la ponction lombaire sur le vertige auriculaire. Avec MM. Weil et Barré. (*Société d'Oto-laryngologie*, 9 juillet 1909).

De l'effet curateur immédiat de la ponction lombaire dans le coma par insolation. Avec Meaux-Saint-Marc. (*Gazette des Hôpitaux*, 14 septembre 1911).

La Rachicentèse. Avec MM. Ravaut et Velter. (*Œuvre médico-chirurgicale*, n° 60.

La Ponction lombaire. (*Progrès médical,* juin 1913).

Dans ces suites d'articles nous avons mis en évidence tout ce que le médecin peut attendre de la ponction lombaire comme agent thérapeutique. Nous avons particulièrement envisagé les rapports de la tension du liquide céphalo-rachidien avec celle du sang, de l'humeur aqueuse et du liquide endo-lymphatique.

GIGANTISME

Un cas de gigantisme infantilique. Avec M. G. Thibierge. (*Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, juillet 1909).

Observation documentaire d'un homme de grande taille (1 m. 88) infantile et sans signe d'acromégalie.

II

ÉTUDES SUR LA TUBERCULOSE

CORTICALITE TUBERCULEUSE

Corticalite pulmonaire caséeuse tuberculeuse. Avec le Professeur Bezançon) *Progrès Médical*, 19 octobre 1912.

En collaboration avec le Prof. Bezançon, nous avons observé un cas très rare de corticalite caséeuse, à propos duquel nous avons repris l'étude générale des corticalites tuberculeuses et en avons dressé un tableau d'ensemble.

Cliniquement, dans notre cas, la symptomatologie était celle d'une congestion pleuro-pulmonaire que l'on aurait volontiers qualifiée de bénigne, mais qui fut bientôt suivie d'une phase d'hépatisation pulmonaire à caractère caséeux. Mais cette phase eut une allure très spéciale, toutes les lésions étaient systématisées à la corticalité et s'éloignaient ainsi du type classique réalisé par le bloc caséeux.

Au point de vue anatomique, tout se résumait en la systématisation des lésions caséeuses dans toute la zone

sous-pleurale. Ces lésions doublaient la plèvre viscérale, se réfléchissant sur ces scissures, lui faisant sur une épaisseur d'un centimètre environ, une carapace de tissus caséeux ; ainsi, était réalisé un feston sous-pleural, sans aucune discontinuité ; le reste du parenchyme pulmonaire était relativement peu atteint.

Ce type de corticalite, que nous venons de décrire et que nous avons appelé la *corticalite caséeuse*, a acquis droit de cité dans la description des pneumonies caséeuses. Il est à opposer aux différents autres types de corticalites déjà connues.

Il en existe, au point de vue clinique et anatomique, deux aspects très différents : le type *fibro-caséeux* répond à des lésions solidaires, pulmonaires et pleurales. Il apparaît comme la séquelle d'une pleurésie avec ou sans épanchement, son évolution est bénigne.

La deuxième forme de corticalite connue est la *corticalite fibreuse*, caractérisée par une symphyse pleurale épaisse et par des lésions cicatricielles sous-jacentes. C'est cette symphyse qui règle tous les symptômes et fait le diagnostic de cette forme.

Le type que nous avons isolé est bien différent, et n'a de commun avec les formes précédentes que son début clinique, à la fois pleural et pulmonaire, ainsi que la systématisation ultérieure des lésions à la corticalité. Tandis que dans les cas précédents, les lésions sont exclusivement cortico-pleurales, dans la forme que nous décrivons, la corticalité est le lieu où se majorent les lésions qui existent par ailleurs d'une façon diffuse dans le parenchyme pulmonaire.

Enfin, les lésions sont tuberculeuses et d'un type nettement caséeux ; elles arrivent rapidement à l'ulcération et en pleine région corticale, nous avons pu déceler une caverne.

Ceci explique les différences évolutives des diverses corticalites ; la forme caséeuse a une évolution rapidement mortelle ; son pronostic est celui de la tuberculose aiguë.

Ainsi donc se complète le groupe des corticalites tuberculeuses auquel il faut désormais adjoindre le type nouveau de corticalite caséeuse.

HOMOGÉNÉISATION DES CRACHATS

Importance clinique de l'homogénéisation des crachats. Avec MM. Bezançon et Philibert, (*Soc Médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1912).

Dans ce travail, nous avons réuni une série d'observations qui montrent combien la méthode d'homogénéisation mérite de prendre place dans les procédés usuels d'investigation, et qui montrent aussi que dans certains cas, son emploi systématique peut apporter des éclaircissements à des questions discutées.

Nos observations peuvent se grouper sous plusieurs rubriques : 1° Présence de bacilles de Koch dans des cas de tuberculose dite au début, en apparence non ouverte.

2° Présence de bacilles de Koch dans des formes de tuberculose ayant les allures de pneumopathies banales.

3° Présence de bacilles de Koch dans l'expectoration des tuberculeux en apparence guéris.

4° Présence de bacilles de Koch dans l'expectoration de malades atteints de pleurésies séro-fibrineuses.

5° Présence de bacilles de Koch dans l'expectoration de bronchitiques emphysémateux et dans des bronchites pseudo-membraneuses.

6° Présence de bacilles de Koch dans l'expectoration de sujets atteints de rétrécissement mitral.

Si, dans une vue d'ensemble, on cherche à grouper les problèmes susceptibles d'être éclairés par l'homogénéisation systématique des crachats, on saisit l'intérêt qui s'attache à cette pratique journalière.

Elle trouve son indication dans l'étude des états apparents ou réels de guérison.

Elle constitue l'élément diagnostique par excellence permettant d'affirmer la tuberculose au début et l'existence précoce du stade d'ulcération.

Elle présente encore le moyen le plus sûr pour dépister le réveil de bacilloses latentes et rattacher à la tuberculose des manifestations dont l'allure clinique pourrait faire éliminer cette étiologie. Enfin, l'homogénéisation permet d'affirmer certaines tuberculoses larvées sous leurs aspects les plus divers.

Bien entendu, il importe d'insister sur les précautions minutieuses dont il faut s'entourer pour éviter toute cause d'erreur dans l'interprétation des résultats. Mais toutes ces précautions prises, la technique d'homogénéisation doit définitivement remplacer les méthodes

usuelles dans tous les cas où celles-ci ne fournissent pas immédiatement une preuve convaincante de la présence du bacille de Koch.

TUBERCULINE

Intradermo-réaction avec la tuberculine figurée de MM. Vallée et Fernandez. Résultats chez l'homme. Comparaison avec les résultats fournis par la tuberculine de Koch. Avec M. Pinard et A. Vanney. (*Société Biologie*, 1911).

La tuberculine de Vallée et de Fernandez est une émulsion de bacilles tuberculeux dégraissés.

Elle assure le maximum d'imprégnation locale.

Injectée dans le derme à la dose de 1/500 milligramme de corps bacillaires, les réactions provoquées par cette tuberculine ont été extrêmement nettes, la lésion obtenue est à son acmé vers la 36e heure. Dans l'ensemble les résultats ont été plus francs et l'interprétation plus facile qu'avec la tuberculine ordinaire.

III

MALADIES DU SANG

Etudes d'un cas de leucémie aiguë. Avec Lœderich et Debré (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, août 1912).

En plus des constatations cliniques,anatomo pathologiques et hématologiques communes à notre observation et à celles des différents autres cas publiés nous signalerons spécialement nos recherches bactériologiques et expérimentales, toutes négatives d'ailleurs.

En plus des animaux de laboratoire usuels, nous avons inoculé un chimpanzé, des poules et un cheval ; on sait en effet que chez ces espèces animales, on peut observer des maladies spontanées, très comparables aux leucémies humaines.

Devant les échecs de toutes nos tentatives expérimentales il y aurait peut être lieu de porter les produits morbides directement dans les organes hématopoïétiques.

La leucémie aiguë, comme la maladie de Hodgkin, pose le problème des rapports qui unissent les processus infectieux, au cadre des cancers.

IV

APPAREIL INTESTINAL

Obstruction intestinale par calculs biliaires avec syndrome d'urémie sèche. Avec P. Claisse, *Société Médicale des hôpitaux*, 9 juillet 1909).

Observation clinique et anatomo-pathologique.

Table Analytique des Matières



Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC